

2887Б - 2021

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Холудексан-Реб / Choludexan-Reb, 250 мг/5 мл, суспензия для приема внутрь.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

5 мл суспензии содержат:

*действующее вещество:* урсодезоксихолевая кислота – 250 мг;

*вспомогательные вещества с известным действием:* бензойная кислота (E210), кармеллоза натрия, пропиленгликоль, натрия хлорид, натрия цитрат, натрия цикламат.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для приема внутрь.

Суспензия от белого до почти белого цвета, с запахом лимона, содержащая небольшие воздушные пузырьки. Допускается расслоение суспензии, которое устраняется при взбалтывании.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

## 4.1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Растворение холестериновых камней в желчном пузыре. Холестериновые камни не должны выглядеть как затемнения на рентгенограмме и не превышать 15 мм в диаметре. Несмотря на наличие камней, функция желчного пузыря должна быть сохранена.

- Лечение первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ) у пациентов без декомпенсации цирроза печени.

Дети и подростки

- Лечение гепатобилиарного заболевания, ассоциированного с муковисцидозом у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

## 4.2 РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Режим дозирования

Какие-либо возрастные ограничения для применения лекарственного препарата Холудексан-Реб отсутствуют.

При различных показаниях рекомендуется следующая суточная доза:

Для растворения холестериновых камней в желчном пузыре

Около 10 мг урсодезоксихолевой кислоты на кг массы тела в день, что соответствует:

Масса тела, кг	Соответствующее количество суспензии Холудексан-Реб
5-7	1,25 мл шприцом из комплекта
8-12	2,50 мл шприцом из комплекта
13-18	3,75 мл шприцом из комплекта
19-25	5,00 мл шприцом из комплекта
26-35	7,50 мл стаканчиком из комплекта
36-50	10,00 мл стаканчиком из комплекта
51-65	12,50 мл (10 мл стаканчиком и 2,5 мл шприцом из комплекта)
66-80	15,00 мл стаканчиком из комплекта
81-100	20,00 мл стаканчиком из комплекта
Свыше 100	25,00 мл (20 мл стаканчиком и

Лекарственный препарат Холудексан-Риб следует принимать вечером перед сном. Его необходимо принимать регулярно.

Как правило, длительность лечения для растворения желчных камней составляет 6-24 месяца. Если через 12 месяцев размер желчных камней не уменьшился, терапию продолжать не следует. Каждые 6 месяцев успех лечения следует контролировать сонографически или рентгенологически. При последующих осмотрах следует обращать внимание, не возник ли за этот промежуток времени кальциноз камней. В случае если это произошло, применение препарата должно быть прекращено.

Для лечения первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ)

Суточная доза зависит от массы тела и составляет  $14 \pm 2$  мг урсодезоксихолевой кислоты на кг массы тела.

В течение первых 3 месяцев лечения суточную дозу лекарственного препарата Холудексан-Риб следует разделить на несколько приемов. После улучшения результатов лабораторных показателей (печеночных проб) суточную дозу препарата можно принимать один раз в день, вечером:

Масса тела, кг	Соответствует, мл суспензии Холудексан-Риб			
	Первые 3 месяца лечения			Впоследствии
	Утро	День	Вечер	
8-11	-	1,25 мл шприцом из комплекта	1,25 мл шприцом из комплекта	2,5 мл шприцом из комплекта
12-15	1,25 мл шприцом из комплекта	1,25 мл шприцом из комплекта	1,25 мл шприцом из комплекта	3,75 мл шприцом из комплекта
16-19	2,5 мл шприцом из комплекта	-	2,5 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта
20-23	1,25 мл шприцом из комплекта	2,5 мл шприцом из комплекта	2,5 мл шприцом из комплекта	6,25 мл (1 полный шприц 5 мл и 1,25 мл шприцом из комплекта)
24-27	2,5 мл шприцом из комплекта	2,5 мл шприцом из комплекта	2,5 мл шприцом из комплекта	7,5 мл стаканчиком из комплекта
28-31	1,25 мл шприцом из комплекта	2,5 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта	8,75 мл (1 полный шприц и 3,75 мл шприцом из комплекта)
32-39	2,5 мл шприцом из комплекта	2,5 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта	10 мл стаканчиком из комплекта
40-47	2,5 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта	12,5 мл (10 мл стаканчиком и 2,5 мл шприцом из комплекта)

				комплекта)
48-62	5 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта	15 мл стаканчиком из комплекта
63-80	5 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта	10 мл стаканчиком из комплекта	20 мл стаканчиком из комплекта
81-95	5 мл шприцом из комплекта	10 мл стаканчиком из комплекта	10 мл стаканчиком из комплекта	25 мл (20 мл стаканчиком и 5 мл шприцом из комплекта)
96-115	10 мл стаканчиком из комплекта	10 мл стаканчиком из комплекта	10 мл стаканчиком из комплекта	30 мл (20 мл+10мл стаканчиком из комплекта)
Свыше 115	10 мл стаканчиком из комплекта	10 мл стаканчиком из комплекта	15 мл стаканчиком из комплекта	35 (20 мл+15мл стаканчиком из комплекта)

Соответствие отмеряемого объема суспензии и концентрации урсодезоксихолевой кислоты:

Суспензия для приема внутрь	Урсодезоксихолевая кислота
35 мл	1 750 мг
30 мл	1 500 мг
25 мл	1 250 мг
20 мл	1 000 мг
15 мл	750 мг
12,5 мл	625 мг
10 мл	500 мг
8,75 мл	437,5 мг
7,5 мл	375 мг
6,25 мл	312,5 мг
5 мл	250 мг
3,75 мл	187,5 мг
2,5 мл	125 мг
1,25 мл	62,5 мг

Лекарственный препарат следует принимать в соответствии с режимом дозирования, приведенным выше. Необходимо соблюдать регулярность приема.

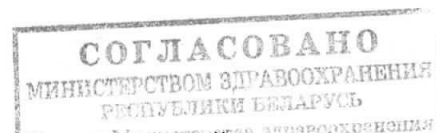
Применение лекарственного препарата при билиарном циррозе печени может быть неограниченным по времени.

В редких случаях у пациентов с билиарным циррозом печени клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, происходит усиление зуда. В таком случае лечение следует продолжать, принимая сначала пониженную суточную дозу лекарственного препарата, после чего постепенно повышать дозу (еженедельное увеличение суточной дозы) до достижения назначенного режима дозирования.

#### Особые группы пациентов

##### Дети и подростки

2887Б - 2021



Как ПБЦ, так и камни в желчном пузыре, очень редко встречаются у детей и подростков. Данные об эффективности и безопасности применения урсодезоксихолевой кислоты в этой популяции отсутствуют.

Дети с муковисцидозом в возрасте от 1 месяца до 18 лет

Для детей с муковисцидозом в возрасте от 1 месяца до 18 лет доза составляет 20 мг/кг/день и распределяется на 2-3 приема с последующим повышением до 30 мг/кг/день в случае необходимости.

Дети с массой тела менее 10 кг поражаются очень редко. В этом случае следует использовать имеющиеся в продаже одноразовые шприцы.

Способ применения

Перед употреблением необходимо взбалтывать флакон. Для дозирования используют стаканчик мерный из комплекта и шприц из комплекта.

Особенности применения у детей

Разовые дозы для детей с массой тела менее 10 кг следует вводить с помощью одноразового шприца, так как объем менее 1,25 мл невозможно отмерить с помощью прилагаемого мерного устройства. Для этого используется шприц для однократного применения объемом 2 мл с ценой деления 0,1 мл. Одноразовые шприцы не поставляются в упаковке с лекарственным препаратом, однако свободно продаются в аптеках.

Для того чтобы ввести необходимую дозу с помощью шприца, следует придерживаться следующих этапов:

1. Перед тем как открыть стеклянный флакон, его необходимо встряхнуть.
2. Далее следует налить небольшое количество суспензии в мерный стаканчик.
3. Набрать в шприц немного больше суспензии, чем нужно.
4. Постучите пальцем по шприцу, чтобы удалить пузырьки воздуха из набранной суспензии.
5. Проверить объем суспензии в шприце, при необходимости отрегулировать.
6. Осторожно ввести содержимое шприца непосредственно в рот ребенку.

*Нельзя набирать шприц непосредственно из флакона. Нельзя выливать неиспользованную суспензию из мерного стаканчика или шприца обратно во флакон.*

Для детей с массой тела менее 10 кг: 20 мг урсодезоксихолевой кислоты/кг/день.

Устройство для измерения объема: одноразовый шприц

Масса тела, в кг	Холудексан-Риб 250 мг/5 мл суспензия, в мл	
	Утро	Вечер
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

Для массы тела более 10 кг: 20-25 мг урсодезоксихолевой кислоты/кг/день

Устройства для измерения объема: стаканчик мерный из комплекта и шприц из комплекта

28875 - 2021

Масса тела, в кг	Суточная доза урсодезоксихолевой кислоты, в мг/кг массы тела	Холудексан-Риб 250 мг/5 мл суспензия	
		Утро	День
		В мл	В мл
11-12	21-23	2,5 мл шприцом из комплекта	2,5 мл шприцом из комплекта
13-15	21-24	2,5 мл шприцом из комплекта	3,75 мл шприцом из комплекта
16-18	21-23	3,75 мл шприцом из комплекта	3,75 мл шприцом из комплекта
19-21	21-23	3,75 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта
22-23	22-23	5 мл шприцом из комплекта	5 мл шприцом из комплекта
24-26	22-23	5 мл шприцом из комплекта	6,25 мл (1 полный шприц и 1,25 мл шприцом из комплекта)
27-29	22-23	6,25 мл (1 полный шприц и 1,25 мл шприцом из комплекта)	6,25 мл (1 полный шприц и 1,25 мл шприцом из комплекта)
30-32	21-23	6,25 мл (1 полный шприц и 1,25 мл шприцом из комплекта)	7,5 мл стаканчиком из комплекта
33-35	21-23	7,5 мл стаканчиком из комплекта	7,5 мл стаканчиком из комплекта
36-38	21-23	7,5 мл стаканчиком из комплекта	8,75 мл (1 полный шприц и 3,75 мл шприцом из комплекта)
39-41	21-22	8,75 мл (1 полный шприц и 3,75 мл шприцом из комплекта)	8,75 мл (1 полный шприц и 3,75 мл шприцом из комплекта)
42-47	20-22	8,75 мл (1 полный шприц и 3,75 мл шприцом из комплекта)	10 мл стаканчиком из комплекта
48-56	20-23	11,25 мл (10 мл стаканчиком и 1,25 мл шприцом из комплекта)	11,25 мл (10 мл стаканчиком и 1,25 мл шприцом из комплекта)
57-68	20-24	13,75 мл (10 мл стаканчиком и 3,75 мл шприцом из комплекта)	13,75 мл (10 мл стаканчиком и 3,75 мл шприцом из комплекта)
69-81	20-24	16,25 мл (15 мл стаканчиком и 1,25 мл шприцом из комплекта)	16,25 мл (15 мл стаканчиком и 1,25 мл шприцом из комплекта)

2887Б - 2021

82-100	20-24	20 мл стаканчиком из комплекта	20 мл стаканчиком из комплекта
>100		22,5 мл (20 мл стаканчиком и 2,5 мл шприцом из комплекта)	22,5 мл (20 мл стаканчиком и 2,5 мл шприцом из комплекта)

#### 4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Лекарственный препарат не следует назначать для лечения пациентов с:

- повышенной чувствительностью к желчным кислотам или какому-либо из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острым воспалением желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- непроходимостью желчных путей (общего желчного протока или протока пузыря);
- частыми желчными коликами;
- рентгеноконтрастными, кальцинированными желчными камнями;
- нарушением способности желчного пузыря сокращаться.

В случае применения при гепатобилиарных нарушениях, связанных с муковисцидозом у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет:

- неудачная портоэнтеростомия или невозможность восстановления нормального оттока желчи у детей с атрезией желчевыводящих путей.

#### 4.4 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Прием препарата Холудексан-Реб должен осуществляться под наблюдением врача.

В течение первых трех месяцев лечения за функциональными показателями печени АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) и  $\gamma$ -GT следует наблюдать каждые 4 недели, а затем каждые 3 месяца. Помимо возможности выявления пациентов, отвечающих и не отвечающих на лечение, этот мониторинг позволит на ранней стадии выявить потенциальное нарушение функции печени, особенно у пациентов на поздней стадии первичного билиарного цирроза.

##### При применении для растворения холестериновых желчных камней

Для того, чтобы оценить прогресс в лечении, и для своевременного выявления признаков кальциноза камней в зависимости от размера камней желчный пузырь следует визуализировать (пероральная холецистография) с осмотром затемнений в положении стоя и лежа на спине (ультразвуковое исследование) через 6-10 месяцев после начала лечения.

Если желчный пузырь невозможно визуализировать на рентгеновских снимках или в случаях кальциноза камней, нарушения сократимости желчного пузыря или частых приступов колик, препарат Холудексан-Реб применять не следует.

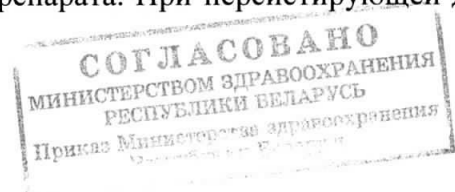
Пациентам, принимающим Холудексан-Реб для растворения желчных камней, следует использовать эффективные негормональные методы контрацепции, поскольку гормональные пероральные контрацептивы могут способствовать образованию желчных камней (см. разделы 4.5 и 4.6).

##### При лечении пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза

В очень редких случаях наблюдалась декомпенсация цирроза печени, которая была частично обратима после прекращения лечения.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, может усилиться зуд. В этом случае доза Холудексан-Реб должна быть снижена до 250 мг в день и затем постепенно повышена, как описано в разделе 4.2.

У пациентов с диареей следует уменьшить дозу препарата. При персистирующей диарее лечение следует прекратить.



*Важная информация о вспомогательных веществах* 2887Б - 2021

В 5 мл суспензии содержится 7,5 мг бензойной кислоты. Бензойная кислота может повысить риск развития и степень желтухи (пожелтение кожи и склер) у новорожденных детей (возраст до 4 недель).

В 5 мл суспензии содержится 50 мг пропиленгликоля.

Если вашему ребенку меньше 4 недель, поговорите со своим врачом или фармацевтом, прежде чем давать это лекарство, особенно если ваш ребенок одновременно принимает другие лекарственные препараты, содержащие пропиленгликоль или спирт.

В 5 мл суспензии содержится менее 1 ммоль (23 мг) натрия. Такое количество натрия пренебрежительно мало, поэтому можно не принимать его во внимание.

#### 4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препарат Холудексан-Реб не следует применять совместно с холестирамином, холестиполом, антацидами, содержащими алюминия гидроокись и/или смектит (алюминия оксид), потому что данные препараты связывают урсодезоксихолевую кислоту в кишечном тракте и тем самым ингибируют абсорбцию и эффективность. Если применение препарата, содержащего одно из этих веществ необходимо, то его нужно принимать, по крайней мере, за 2 часа перед или после приема Холудексан-Реб.

Препарат Холудексан-Реб может влиять на абсорбцию циклоспорина из кишечника. Поэтому у пациентов, принимающих циклоспорин, концентрацию циклоспорина в крови должен проверять врач и при необходимости корректировать дозу циклоспорина.

В отдельных случаях препарат Холудексан-Реб может уменьшать абсорбцию ципрофлоксацина.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев совместное применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг/день) и розувастатина (20 мг/день) приводило к небольшому повышению плазменных концентраций розувастатина. Клиническая значимость этого взаимодействия и взаимодействия с другими статинами неизвестна.

Было показано, что урсодезоксихолевая кислота снижает пиковые плазменные концентрации (C<sub>max</sub>) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) антагониста кальция нитрендипина у здоровых добровольцев. Рекомендован тщательный мониторинг при совместном применении нитрендипина и урсодезоксихолевой кислоты. Может быть необходимым повышение дозы нитрендипина. Также сообщалось о взаимодействии со снижением терапевтической эффективности дапсона.

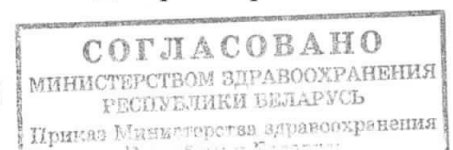
Эти наблюдения согласуются с результатами, полученными *in vitro*, и могут указывать на способность урсодезоксихолевой кислоты индуцировать ферменты системы цитохрома P450 3A. Однако индукция не наблюдалась в тщательно спланированных исследованиях взаимодействия с будесонидом, который является хорошо известным субстратом цитохрома P450 3A.

Такие препараты, как эстрогенные гормоны и гипохолестеринемические средства (такие как клофибраты) повышают секрецию холестерина в печени и таким образом могут способствовать образованию желчных камней, что является противоположным эффектом по отношению к урсодезоксихолевой кислоте, применяемой для растворения желчных камней.

#### 4.6 ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

##### *Беременность*

Данные об использовании урсодезоксихолевой кислоты у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность на ранних сроках беременности (см. раздел 5.3). Не следует применять лекарственный препарат Холудексан-Реб 250 мг/5 мл суспензия во время беременности без крайней необходимости, когда польза превышает возможные риски.



2887Б - 2021

Женщины детородного возраста могут принимать препарат, только если они используют надежные средства контрацепции.

Рекомендуется использовать негормональные противозачаточные средства, либо пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов. У пациенток, принимающих лекарственный препарат для растворения камней в желчном пузыре, следует использовать надежные негормональные методы контрацепции, поскольку гормональные пероральные контрацептивы могут усиливать камнеобразование в желчном пузыре (см. Разделы 4.4 и 4.5).

Перед началом лечения необходимо исключить возможную беременность.

#### *Лактация*

Судя по немногочисленным документально подтвержденным случаям применения препарата у кормящих женщин, уровень содержания урсодезоксихолевой кислоты в грудном молоке очень низок. Поэтому нежелательные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, маловероятны.

#### *Фертильность*

В исследованиях на животных не показано влияния урсодезоксихолевой кислоты на фертильность (см. Раздел 5.3). Данные о влиянии урсодезоксихолевой кислоты на фертильность у человека отсутствуют.

### 4.7 ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Урсодезоксихолевая кислота не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами или работе с механизмами, либо это влияние крайне незначительно.

### 4.8 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-организованной классификацией MedDRA и частотой встречаемости.

Категории частоты определяются по следующей классификации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).

*Желудочно-кишечные нарушения:* в клинических исследованиях часто сообщалось о неоформленном стуле или диарее во время лечения урсодезоксихолевой кислотой.

Очень редко во время лечения первичного билиарного цирроза возникали сильные боли в области живота, с правой стороны.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* в очень редких случаях во время лечения урсодезоксихолевой кислотой может произойти кальцинирование желчных камней.

В очень редких случаях при лечении поздних стадий ПБЦ наблюдалась декомпенсация цирроза печени, которая частично исчезала после прекращения лечения.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* в очень редких случаях может возникнуть крапивница.

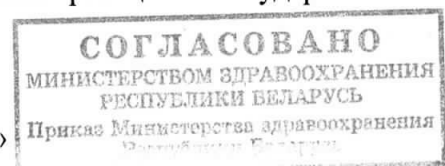
#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

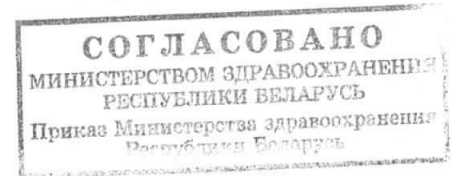
Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а;

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»



Телефон отдела фармаконадзора: +375(17)2420029; факс: +375(17)2420029;  
Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by;  
<http://www.rceth.by>.



#### 4.9 ПЕРЕДОЗИРОВКА

##### *Симптомы*

При передозировке может наблюдаться диарея. В общем случае передозировка маловероятна, поскольку абсорбция урсодезоксихолевой кислоты снижается при повышении дозы, и она, в основном, выводится с калом. Если диарея имеет место, дозу необходимо уменьшить, а если диарея продолжается, необходимо прекратить применение урсодезоксихолевой кислоты.

##### *Лечение*

Никаких специальных мер не требуется, и последствия диареи следует лечить симптоматически с восполнением объема жидкости и электролитного баланса.

##### Дополнительная информация о специальных группах населения

Долгосрочная терапия высокими дозами урсодезоксихолевой кислоты (28-30 мг/кг/день) у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (использование вне зарегистрированных показаний) сопровождалась более высокой частотой серьезных нежелательных эффектов.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей. Препараты на основе желчных кислот.

Код АТХ: А05АА02.

Небольшое количество урсодезоксихолевой кислоты обнаружено в желчи человека.

После перорального применения лекарственный препарат снижает насыщение желчи холестерином путем ингибирования абсорбции холестерина в кишечнике и уменьшением секреции холестерина в желчи. Предположительно, в результате дисперсии холестерина и образования жидкостных кристаллов, происходит постепенное растворение холестериновых камней.

Согласно общепринятым данным, эффект урсодезоксихолевой кислоты на болезни печени и холестатические заболевания достигается путем равного обмена липофильных, детергентноподобных токсических желчных кислот на гидрофильную, цитопротекторную, нетоксичную урсодезоксихолевою кислоту, что приводит к улучшению секреторной способности гепатоцитов и к иммунорегуляторным процессам.

##### Дети

##### *Муковисцидоз*

Согласно данным клинических отчетов имеется многолетний опыт (до 10 лет и более) лечения урсодезоксихолевой кислотой пациентов детского возраста с заболеваниями печени и желчевыводящих путей вследствие муковисцидоза. Некоторые данные свидетельствуют о том, что лечение урсодезоксихолевой кислотой может уменьшить пролиферацию желчных протоков, ингибировать развитие повреждений, выявляемых при гистологическом исследовании, и даже способствовать обратному развитию гепатобилиарных изменений, если препарат был назначен на ранней стадии поражения печени и желчных путей. Лечение урсодезоксихолевой кислотой следует начинать как можно раньше после постановки диагноза поражения печени, чтобы оптимизировать эффективность лечения.

28875-2021



## 5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### *Абсорбция*

После приема внутрь урсодезоксихолевая кислота быстро абсорбируется в тощей кишке и проксимальном отделе подвздошной кишки путем пассивной диффузии, а в дистальном отделе подвздошной кишки – за счет активного транспорта. Степень абсорбции обычно составляет 60-80 %. При первом прохождении через печень метаболизируется до 60 %.

### *Распределение*

После всасывания урсодезоксихолевая кислота почти полностью конъюгирует в печени с аминокислотами глицином и таурином и выводится с желчью.

В зависимости от суточной дозы, типа заболевания и состояния печени, более гидрофильная урсодезоксихолевая кислота накапливается в желчи. В то же время наблюдается относительное снижение содержания других, более липофильных желчных кислот.

### *Биотрансформация*

Под действием кишечных бактерий урсодезоксихолевая кислота частично распадается с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислоты. Литохолевая кислота гепатотоксична; у некоторых видов животных она вызывает повреждение паренхимы печени. В организме человека она абсорбируется лишь в небольших количествах. В процессе метаболизма происходит ее сульфатирование в печени.

### *Выведение*

За счет сульфатирования литохолевой кислоты в печени, она обезвреживается еще до того, как происходит ее экскреция в желчь, и выводится из организма с калом.

Биологический период полувыведения урсодезоксихолевой кислоты составляет 3,5-5,8 суток.

## 5.3 ДАННЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

### *а) Острая токсичность*

Исследования острой токсичности на животных не выявили каких-либо токсических поражений.

### *б) Хроническая токсичность*

Исследования субхронической токсичности на обезьянах выявили гепатотоксичные эффекты в группах, которые получали высокие дозы, включающие функциональные изменения (например, изменения ферментов печени) и морфологические изменения, такие как пролиферация желчных протоков, очаги воспалений в портальном тракте и гепатоцеллюлярный некроз. Эти токсические эффекты, как правило, относятся к литохолевой кислоте, метаболиту урсодезоксихолевой кислоты, которая у обезьян - в отличие от людей - не детоксицируется. Клинический опыт подтверждает, что описанные гепатотоксические эффекты не являются клинически значимыми для людей.

### *в) Канцерогенный и мутагенный потенциал*

Долгосрочные исследования на мышах и крысах не подтвердили наличие у урсодезоксихолевой кислоты канцерогенного потенциала.

Тесты *in vitro* и *in vivo* с использованием урсодезоксихолевой кислоты были отрицательными.

### *г) Репродуктивная токсичность.*

В исследованиях на крысах наблюдали пороки развития хвоста после применения дозы 2000 мг на кг массы тела.

У кроликов не наблюдалось тератогенных эффектов, хотя наблюдались эмбриотоксические эффекты (в дозе выше 100 мг на кг массы тела).

2887Б - 2021

Урсодезоксихолевая кислота не влияла ни на фертильность крыс, ни на пери- и постнатальное развитие потомства.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1 ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Бензойная кислота (E210),

глицерин,

целлюлоза микрокристаллическая/кармеллоза натрия,

ксилитол,

пропиленгликоль,

натрия хлорид,

натрия цитрат,

натрия цикламат,

лимонная кислота безводная,

ароматизатор «Лимонный» (мальтодекстрин, вкусовая добавка, гуммиарабик (E414),

диоксид кремния (E551), альфа-токоферол (E307)),

вода очищенная.



### 6.2 НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Не применимо.

### 6.3 СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

### 6.4 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ХРАНЕНИИ

Хранить при температуре не выше 25°C. Не замораживать.

После вскрытия флакона лекарственный препарат необходимо использовать в течение 4 месяцев.

### 6.5 ХАРАКТЕР И СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ

По 100 мл или 250 мл лекарственного препарата в стеклянном флаконе янтарного цвета укупоренном крышкой укупорочно-навинчиваемой с контролем первого вскрытия. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон со шприцем оральным и стаканчиком мерным из полипропилена вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

### 6.6 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УНИЧТОЖЕНИИ ИСПОЛЬЗОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ ОТХОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ РАБОТЫ С НИМ.

Нет особых требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать установленном порядке.

### 6.7 УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту врача.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Риб-Фарма».

223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи,

ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35,

e-mail: rebpharma@rebpharma.by

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 12.02.2021.

2887Б - 2021

#### 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА

Общая характеристика лекарственного препарата Холудексан-Реб, 250 мг/5 мл, суспензия для приема внутрь доступна на веб-сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

