|  |
| --- |
|  УТВЕРЖДЕНАПриказом Председателя РГУ «Комитета контроля качества и безопасности товаров и услугМинистерства здравоохранения Республики Казахстан»от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного средства**

**ГрИНТЕРОЛ®**

**Торговое название**

ГРИНТЕРОЛ®

**Международное непатентованное название**

Урсодезоксихолевая кислота

**Лекарственная форма**

Капсулы 250 мг

**Состав**

Одна капсула содержит

*активное вещество* – урсодезоксихолевая кислота 250 мг,

*вспомогательные вещества* –крахмал кукурузный, кремния диоксид, магния стеарат,

*капсула* (корпус и крышечка): титана диоксид (Е 171), желатин.

**Описание**

Твердые желатиновые капсулы № 0 белого цвета. Содержимое – порошок белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей. Желчные кислоты и производные. Урсодезоксихолевая кислота.

Код АТХ А05АА02

**Фармакологические свойства**

***Фармакокинетика***

Абсорбция из тонкой кишки – высокая (около 90 %). Проникает через плацентарный барьер. Сmax при приеме внутрь 50 мг через 30, 60, 90 мин – 3,8; 5,5; 3,7 ммоль/л соответственно. ТСmax – 1-3 часа. Связь с белками плазмы высокая.

Метаболизируется в печени (клиренс при «первичном прохождении» через печень) в тауриновый и глициновый коньюгаты, которые секретируются в желчь. Выводится на 50‑70 % через кишечник. Незначительное количество не всосавшейся урсодезоксихолевой кислоты поступает в толстый кишечник, где подвергается расщеплению бактериями (7‑дегидроксилирование); образующаяся литохолевая кислота частично всасывается из толстой кишки, но сульфатируется в печени и быстро выводится в виде сульфолитохолилглицинового или сульфолитохолилтауринового коньюгата.

***Фармакодинамика***

Гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и некоторое иммуномодулирующее действие.

Встраивается в мембрану гепатоцита, стабилизирует ее структуру и защищает гепатоцит от повреждающего действия солей желчных кислот, снижая, таким образом, их цитотоксический эффект. При холестазе активирует Са2+-зависимую альфа-протеазу и стимулирует экзоцитоз, уменьшает концентрацию токсичных желчных кислот (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.), концентрации которых у больных с хроническими заболеваниями печени повышены.

Конкурентно снижает всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, повышает их «фракционный» оборот при энтерогепатической циркуляции, индуцирует холерез, стимулирует пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через кишечник. Экранирует неполярные желчные кислоты (хенодезоксихолевую), благодаря чему формируются смешанные (нетоксичные) мицеллы.

Снижает насыщение желчи холестерином путем уменьшения синтеза и секреции холестерина в печени и ингибирования его всасывания в кишечнике.

Повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи. Уменьшает литогенность желчи, увеличивает в ней концентрацию желчных кислот, вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Вызывает частичное или полное растворение холестериновых желчных камней при применении внутрь, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует его мобилизации из желчных камней.

Оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов гистосовместимости – HLA-1 на мембране гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина 2, уменьшает количество эозинофилов, подавляет иммунокомпетентные Ig (в первую очередь IgM).

**Показания к применению**

- растворение холестериновых камней при функционирующем желчном пузыре

- первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическая терапия)

- гепатобилиарные нарушения, связанные с муковисцидозом/фиброзом у детей в возрасте от 6 до 18 лет.

**Способ применения и дозы**

Внутрь. Капсулы принимают вечером, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

*Растворение холестериновых камней желчного пузыря*: средняя суточная доза – 10 мг/кг, что соответствует:

|  |  |
| --- | --- |
| **Масса тела (кг)** | **Количество капсул** |
| До 60 | 2 |
| 61-80  | 3 |
| 81-100 | 4 |
| Свыше 100  | 5 |

Курс лечения – 6-12 месяцев. Для профилактики повторного образования камней рекомендуется прием препарата в течение еще нескольких месяцев после растворения камней.

*Симптоматическое лечение первичного билиарного цирроза при отсутствии признаков декомпенсации*: 10-15 мг/кг (при необходимости – до 20 мг/кг) в сутки в 2‑3 приема в первые 3 месяца лечения. После улучшения печеночных показателей суточную дозу можно применять один раз вечером.

Рекомендуется следующий режим применения:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Масса тела****(кг)** | **Суточная доза****(кол-во капсул)** | **Утром** | **Днем** | **Вечером** |
| 47-62 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 63-78 | 4 | 1 | 1 | 2 |
| 79-93 | 5 | 1 | 2 | 2 |
| 94-109 | 6 | 2 | 2 | 2 |
| Свыше 100 | 7 | 2 | 2 | 3 |

Продолжительность курса лечения не ограничена. В редких случаях в начале лечения могут ухудшиться клинические симптомы (участиться зуд). В этом случае следует применять по одной капсуле ежедневно, далее следует постепенно повышать дозировку (еженедельно увеличивая суточную дозу на одну капсулу) до тех пор, пока не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

Дети в возрасте 6-18 лет

*Муковисцидоз*: суточная доза составляет 20 мг/кг, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг, при необходимости.

**Побочные действия**

Часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000, в том числе единичные случаи).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: неоформленный стул или диарея.

Очень редко: при лечении первичного билиарного цирроза могут наблюдаться острые боли в правой верхней части живота.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Очень редко: кальцинирование желчных камней. При лечении первичного билиарного цирроза может наблюдаться преходящая декомпенсация цирроза печени (проходит после отмены препарата).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Очень редко: аллергические реакции (в том числе крапивница).

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к компонентам препарата

- рентгеноположительные (с высоким содержанием Са2+) желчные камни;

- нефункционирующий желчный пузырь

- острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника, эмпиема желчного пузыря

- цирроз печени в стадии декомпенсации

- выраженная печеночная и/или почечная недостаточность

- панкреатит

- непроходимость желчных протоков (общих желчных протоков или пузырных протоков)

- частые эпизоды печеночных колик

- дети до 6 лет

- дети с атрезией желчевыводящих путей: неудачная порто-энтеростомия, не восстановлен нормальный ток желчи.

**Лекарственные взаимодействия**

Антациды, содержащие алюминия гидроксид, алюминия оксид и ионообменные смолы (колестирамин, колестипол), снижают абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в кишечнике, таким образом, уменьшая ее эффективность; поэтому перечисленные препараты следует применять за 2 часа до приема урсодезоксихолевой кислоты.

Урсодезоксихолевая кислота может усилить поглощение циклоспорина из кишечника, поэтому при одновременном применении следует скорректировать дозу циклоспорина.

Урсодезоксихолевая кислота может снижать всасывание ципрофлоксацина.

Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомицин или прогестины, пероральные контрацептивы увеличивают насыщение желчи холестерином и могут снижать способность растворять холестериновые желчные конкременты.

**Особые указания**

Лечение должно осуществляться под наблюдением врача.

При назначении с целью растворения желчных камней необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз и шелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, концентрации билирубина. Холецистографию следует проводить каждые 4 недели в первые 3 месяца лечения, в дальнейшем – каждые 3 месяца. Контроль эффективности лечения проводить каждые 6 месяцев в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) в течение первого года терапии.

При сохранении повышенных показателей препарат следует отменить.

Для успешного растворения необходимо, чтобы камни были чисто холестериновые, размером не более 15-20 мм, желчный пузырь заполнен камнями не более чем на половину, и желчевыводящие пути полностью сохраняли свою функцию.

После полного растворения конкрементов рекомендуется продолжать применение в течение по крайней мере 3 месяцев, для того чтобы способствовать растворению остатков конкрементов, размеры которых слишком малы для их обнаружения.

Если в течение 6-12 месяцев после начала терапии частичного растворения конкрементов не произошло, маловероятно, что лечение будет эффективным.

Обнаружение во время лечения не визуализируемого желчного пузыря является свидетельством того, что полного растворения конкрементов не произошло, и лечение следует прекратить.

У пациентов с диареей следует уменьшить дозировку урсодезоксихолевой кислоты. При персистирующей диарее следует прекратить лечение.

Длительная терапия высокими дозами урсодезоксихолевой кислоты (28-30 мг/кг/день) может привести к развитию серьезных побочных явлений у пациентов с первичным склерозирующим холангитом.

*Беременность и лактация*

В исследованиях на животных не выявлено мутагенного и канцерогенного действия, однако из-за отсутствия клинических исследований на беременных женщинах применение во время беременности возможно только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Данные о выделении с грудным молоком отсутствуют, поэтому при необходимости применения в период лактации следует отказаться от кормления грудью.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами не выявлено.

**Передозировка**

*Симптомы*: в случае передозировки возможно развитие диареи. В целом, развитие других симптомов передозировки маловероятно, т. к. при увеличении принятой дозы абсорбция снижается и повышается ее выведение с фекалиями.

*Лечение*: при передозировке проведение специфической терапии не требуется; последствия диареи следует лечить симптоматически с помощью регидратации и замещения электролитов.

**Форма выпуска и упаковка**

Капсулы 250 мг.

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной.

По 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

4 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Держатель регистрационного удостоверения и производитель:**

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

***Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

Представительство АО «Гриндекс»

РК, 050010, город Алматы, Медеуский район, проспект Достык, дом №34/1, квартира 1.

Телефон: +7 (727) 291-88-77

Факс: +7 (727) 291-13-84

Электронная почта: grindeks.asia.kz@mail.ru