

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ПРОТЕХОЛИН®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Протехолин®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
урсодезоксихолевая кислота

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на одну таблетку:**

*действующее вещество:* урсодезоксихолевая кислота – 250 мг, 500 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая тип 102, повидон К-25, натрия крахмала гликолят тип А, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

*Состав оболочки:* гипромеллоза б, тальк, макрогол 6000, титана диоксид.

**Описание**

*Дозировка 250 мг*

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

*Дозировка 500 мг*

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гепатопротекторное средство.

**Код АТХ:** А05АА02

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, гиполлипидемическое, гипогликемическое и иммуностимулирующее действия.

Обладая высокими полярными свойствами, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными токсичными желчными кислотами, что снижает повреждающее действие желудочного рефлюктата на клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Кроме того, УДХК образует двойные

молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран (гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов ЖКТ) и стабилизировать их, а также снижать восприимчивость мембран к действию цитотоксичных мицелл.

Снижая концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК способствует устранению внутрипеченочного холестаза. За счет снижения всасывания холестерина в кишечнике, а также подавления синтеза в печени и секреции в желчь уменьшает его концентрацию в желчи; образуя в желчи с холестерином жидкие кристаллы, повышает его растворимость; уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом комплексного действия УДХК является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов.

Вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы. Оказывает гипогликемическое действие.

Оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунные реакции в печени: уменьшает экспрессию антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах; нормализует естественную киллерную активность лимфоцитов, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных с первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; снижает риск развития варикозного расширения вен пищевода. УДХК замедляет процессы преждевременного старения и гибели клеток (гепатоцитов, холангиоцитов и др.).

### Педиатрическая популяция

#### *Муковисцидоз (кистозный фиброз)*

Имеется многолетний опыт (до 10 лет и более) лечения УДХК детей, страдающих гепатобилиарной болезнью, связанной с муковисцидозом (CFAND). Имеются данные о том, что терапия УДХК способна снижать пролиферацию желчных протоков, замедлять развитие повреждений, выявляемых при гистологическом исследовании, при начале терапии на ранних стадиях CFAND способствует обратному развитию изменений гепатобилиарной системы. В целях оптимизации эффективности лечения терапию УДХК следует начинать как можно раньше после установления диагноза CFAND.

### **Фармакокинетика**

После приема внутрь УДХК быстро всасывается в тощей кишке и проксимальном отделе подвздошной кишки путем пассивной диффузии, а в дистальном отделе подвздошной кишки – за счет активного транспорта. Всасывается приблизительно 60-80 % принятой дозы. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) при приеме внутрь 50 мг через 30,

60, 90 мин – 3.8, 5.5 и 3.7 ммоль/л, соответственно.  $C_{max}$  достигается через 1-3 ч. Связь с белками плазмы высокая – до 96-99 %. Проникает через плацентарный барьер. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48 % от общего количества желчных кислот в крови. Терапевтический эффект препарата зависит от концентрации УДХК в желчи.

После всасывания УДХК почти полностью конъюгирует в печени с глицином и таурином. Образующиеся конъюгаты секретируются в желчь. При первом прохождении через печень метаболизируется до 60 % УДХК. Незначительное количество не всосавшейся урсодезоксихолевой кислоты поступает в толстый кишечник, где подвергается расщеплению бактериями (7-дегидроксилирование) с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислоты. Образующаяся литохолевая кислота гепатотоксична; у некоторых видов животных она вызывает повреждение паренхимы печени. Литохолевая кислота частично всасывается в толстой кишке, сульфатируется в печени, за счет чего она обезвреживается еще до того, как происходит ее экскреция в желчь, и выводится из организма с калом в виде сульфолитохолилглицинового и сульфолитохолилтауринового конъюгата.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) УДХК составляет от 3.5 до 5.8 дней. В зависимости от суточной дозы, типа заболевания и состояния печени, в желчи накапливается большее или меньшее количество УДХК (при этом наблюдается относительное снижение содержания других, более липофильных желчных кислот).

### **Показания к применению**

- растворение холестериновых камней желчного пузыря;
- хронические гепатиты различного генеза;
- алкогольная болезнь печени;
- неалкогольный стеатогепатит;
- первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическое лечение);
- первичный склерозирующий холангит;
- муковисцидоз (в составе комплексной терапии);
- дискинезия желчевыводящих путей;
- билиарный рефлюкс-гастрит.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к компонентам препарата или другим желчным кислотам;
- рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;

- нарушение сократительной способности желчного пузыря (нефункционирующий желчный пузырь);
- желчно-желудочный свищ;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника; острый холецистит; острый холангит; эмпиема желчного пузыря;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- выраженная печеночная и/или почечная недостаточность;
- окклюзия желчевыводящих путей (окклюзия общего желчного или пузырного протоков);
- частые эпизоды желчной колики;
- детский возраст до 3-х лет (для данной лекарственной формы).

#### Педиатрическая популяция

Неудачно выполненная портоэнтеростомия или случаи отсутствия восстановления нормального тока желчи у детей с атрезией желчевыводящих путей.

Детям в возрасте до 3-х лет, а также пациентам, испытывающим затруднения при проглатывании таблеток, рекомендуется применять препараты УДХК в форме суспензии.

#### **С осторожностью**

Данную лекарственную форму УДХК следует с осторожностью применять у детей в возрасте от 3-х до 4-х лет, поскольку возможно затруднение при проглатывании таблеток.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

По данным исследований на животных, УДХК не оказывает влияния на фертильность. Данные о влиянии УДХК на фертильность у человека отсутствуют.

*Беременность.* Данные об использовании УДХК у беременных женщин носят ограниченный характер. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности на ранней стадии беременности. Во время беременности препарат использоваться не должен, за исключением тех случаев, когда это явно необходимо.

*Фертильность.* Применение препарата женщинами, обладающими детородным потенциалом, возможно только при использовании надёжных методов контрацепции.

Рекомендуется использовать негормональные противозачаточные средства, либо пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов, поскольку гормональные пероральные контрацептивы могут усиливать камнеобразование в желчном пузыре. До начала лечения следует исключить вероятную беременность.

*Грудное вскармливание.* Согласно данным нескольких документально подтвержденных

случаев, уровень УДХК в грудном молоке у женщин очень низок, в связи с чем возникновения побочных реакций у детей при грудном вскармливании не ожидается.

### **Способ применения и дозы**

Таблетки следует принимать регулярно, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Пациентам, которые не могут проглотить таблетки, или с массой тела менее 47 кг, рекомендуется назначать УДХК в форме суспензии.

#### Растворение холестериновых желчных камней

Рекомендуемая доза составляет 10 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела в сутки, что соответствует:

<b>Масса тела</b>	<b>Суточная доза</b>
До 60 кг	500 мг
61–80 кг	750 мг
81–100 кг	1000 мг
более 100 кг	1250 мг

Для растворения желчных камней обычно требуется от 6 до 24 месяцев. Если после 12 месяцев лечения размер камней не уменьшается, то лечение следует прекратить.

Эффективность лечения следует оценивать каждые 6 месяцев при ультразвуковом исследовании или рентгенографии. В ходе промежуточного обследования следует оценить, не произошло ли обызвествление камней за истекший период. В случае обызвествления камней лечение следует прекратить.

#### Лечение билиарного рефлюкс-гастрита

По 250 мг ежедневно вечером перед сном. Длительность лечения от 10–14 дней до 6 месяцев, при необходимости – до 2 лет.

#### Лечение первичного билиарного цирроза

Суточная доза зависит от массы тела и варьирует от 750 мг до 1750 мг (14 ± 2 мг УДХК на 1 кг массы тела).

В течение первых 3-х месяцев лечения суточную дозу следует разделить на несколько приёмов. После улучшения функциональных показателей печени можно перейти на однократный приём суточной дозы в вечернее время.

<b>Масса тела (кг)</b>	<b>Суточная доза (мг/кг)</b>	<b>УДХК</b>			
		<b>Первые 3 месяца</b>			<b>В последующем</b>
		<b>Утро</b>	<b>Полдень</b>	<b>Вечер</b>	<b>Вечер (однократный прием)</b>
47–62	12–16	250 мг	250 мг	250 мг	750 мг
63–78	13–16	250 мг	250 мг	500 мг	1000 мг
79–93	13–16	250 мг	500 мг	500 мг	1250 мг
94–109	14–16	500 мг	500 мг	500 мг	1500 мг
более 110	–	500 мг	500 мг	750 мг	1750 мг

Применение препарата для лечения первичного билиарного цирроза может продолжаться в течение неограниченного времени.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях в начале лечения клинические симптомы могут ухудшиться, например, может усиливаться зуд. В этом случае лечение следует продолжить, принимая по 250 мг ежедневно, далее следует постепенно повышать дозу (увеличивая суточную дозу еженедельно на 250 мг) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

#### Симптоматическое лечение хронических гепатитов различного генеза

Суточная доза 10–15 мг/кг в 2–3 приёма. Длительность лечения – 6–12 месяцев и более.

#### Первичный склерозирующий холангит

Суточная доза 12–15 мг/кг; при необходимости доза может быть увеличена до 20 мг/кг в 2–3 приема. Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет (см. раздел «Особые указания»).

#### Муковисцидоз (в составе комплексной терапии)

Суточная доза 20 мг/кг/сут в 2–3 приема, при необходимости в дальнейшем доза может быть увеличена до 30 мг/кг/сут.

Масса тела (кг)	Суточная масса (мг/кг массы тела)	УДХК		
		Утро	Полдень	Вечер
20–29	17–25	250 мг	-	250 мг
30–39	19–25	250 мг	250 мг	250 мг
40–49	20–25	250 мг	250 мг	500 мг
50–59	21–25	250 мг	500 мг	500 мг
60–69	22–25	500 мг	500 мг	500 мг
70–79	22–25	500 мг	500 мг	750 мг
80–89	22–25	500 мг	750 мг	750 мг
90–99	23–25	750 мг	750 мг	750 мг
100–109	23–25	750 мг	750 мг	1000 мг
>110		750 мг	1000 мг	1000 мг

#### Неалкогольный стеатогепатит, алкогольная болезнь печени

Средняя суточная доза 10–15 мг/кг в 2–3 приема. Длительность терапии составляет от 6–12 месяцев и более.

#### Дискинезия желчевыводящих путей

Средняя суточная доза 10 мг/кг в 2 приема в течение от 2-х недель до 2-х месяцев. При необходимости курс лечения рекомендуется повторить.

#### **Побочное действие**

Оценка нежелательных явлений основана на следующей классификации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); очень

редко (<1/10000).

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

В клинических исследованиях на фоне лечения УДХК часто наблюдались неоформленный стул или диарея.

При лечении первичного билиарного цирроза очень редко наблюдались острые боли в правой верхней части живота (область желчного пузыря).

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

В очень редких случаях на фоне лечения УДХК может произойти кальцинирование желчных камней.

При лечении развитых стадий первичного билиарного цирроза в очень редких случаях наблюдалась декомпенсация цирроза печени, которая регрессирует после отмены препарата.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

В очень редких случаях могут наблюдаться аллергические реакции, в том числе крапивница.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, пожалуйста, сообщите об этом врачу.

### **Передозировка**

В случае передозировки возможна диарея. Развитие других симптомов передозировки маловероятны, поскольку с увеличением дозы УДХК ее абсорбция снижается, а выведение с каловыми массами увеличивается.

Специфическое лечение не требуется. Последствия диареи лечатся симптоматически (восстановление водно-электролитного баланса).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Колестирамин, колестипол и антациды, содержащие алюминия гидроксид или алюминия оксид (смектит), снижают абсорбцию УДХК в кишечнике и, соответственно, ее эффективность. Если же использование препаратов, содержащих хотя бы одно из этих веществ, все же является необходимым, их нужно принимать минимум за 2 ч до приема УДХК.

УДХК может усиливать всасывание циклоспорина из кишечника (у больных, принимающих циклоспорин, следует контролировать его концентрацию в крови и в случае необходимости корректировать дозу).

УДХК может снижать всасывание ципрофлоксацина.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение УДХК (500 мг/сут) и розувастатина (20 мг/сут) приводило к небольшому повышению концентрации розувастатина в плазме крови. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Доказано, что УДХК снижает  $C_{\max}$  и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» блокатора «медленных» кальциевых каналов нитрендипина. В случае одновременного применения с УДХК рекомендуется тщательный мониторинг его эффективности (может потребоваться увеличение его дозы).

Сообщалось о снижении терапевтического эффекта дапсона на фоне приема УДХК.

Эти сведения, а также данные, полученные *in vitro*, позволяют предположить, что УДХК может индуцировать изоферменты СYP3A. Тем не менее, результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что УДХК не оказывает выраженного индуцирующего влияния на изофермент СYP3A.

Эстрогены, гиполипидемические лекарственные средства, такие как клофибрат, увеличивают насыщение желчи холестерином и могут снижать литолитический эффект УДХК.

### **Особые указания**

Прием препарата должен осуществляться под наблюдением врача.

В течение первых 3-х месяцев лечения следует контролировать активность ферментов печени (трансаминазы, щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза) в сыворотке крови каждые 4-е недели, а затем каждые 3-и месяца. Контроль указанных параметров позволяет выявить потенциально возможные нарушения функции печени на ранних стадиях. Также это касается пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза. Кроме того, так можно быстро определить, реагирует ли пациент с первичным билиарным циррозом на проводимое лечение.

*При применении препарата для растворения холестериновых желчных камней*

Для того, чтобы оценить эффективность лечения и для своевременного выявления признаков кальциноза камней в зависимости от их размера, 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, слабой сократимости желчного пузыря или частых приступов коликов, препарат применять не следует.

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

Крайне редко отмечались случаи декомпенсации цирроза печени. После прекращения терапии отмечалось частичное обратное развитие проявлений декомпенсации.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях в начале лечения возможно усиление клинических симптомов, например, может усиливаться зуд. В этом случае дозу препарата необходимо снизить до 250 мг, а затем постепенно вновь увеличивать, как описано в разделе «Способ применения и дозы».

### *При применении у пациентов с первичным склерозирующим холангитом*

Длительное назначение высоких доз УДХК (28–30 мг/кг/сут) этим пациентам может привести к развитию серьезных побочных явлений.

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

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, поскольку гормональные пероральные контрацептивы могут усиливать камнеобразование в желчном пузыре. До начала лечения следует исключить вероятную беременность.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Урсодезоксихолевая кислота не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами или же это влияние минимальное.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии потребителей**

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия.

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42.

E-mail: obninsk@mirpharm.ru

**Производитель**

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия.

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Адрес места производства:

Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 3а, стр.3,

Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107.

Тел./факс: (484) 399-38-41, 399-38-42.

E-mail: obninsk@mirpharm.ru

Менеджер по регистрации лекарственных препаратов

ООО «Мир-Фарм»

Порох М.Н.