

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ГРИНТЕРОЛ®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-002649

Торговое название препарата: ГРИНТЕРОЛ®

Международное непатентованное название: урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

активное вещество: урсодезоксихолевая кислота – 250,0 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 73,0 мг, кремния диоксид – 5,0 мг,
магния стеарат – 2,0 мг;

капсула (корпус и крышечка): титана диоксид (Е 171) – 2 %, желатин – до 100 %.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка белого цвета. Содержимое – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство.

Код АТХ: А05АА02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, гипополипидемическое, 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 холестазах активирует Ca^{2+} -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).

Фармакокинетика

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

Метаболизируется в печени (клиренс при «первичном прохождении» через печень) в тауриновый и глициновый конъюгаты, которые секретируются в желчь. Выводится на 50-70 % через кишечник. Незначительное количество невсосавшейся 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 конъюгата.

Показания к применению

- Растворение мелких и средних холестериновых камней при функционирующем желчном пузыре,
- билиарный рефлюкс-гастрит,
- первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическая терапия),
- хронические гепатиты различного генеза,
- первичный склерозирующий холангит, кистозный фиброз (муковисцидоз),
- неалкогольный стеатогепатит,
- алкогольная болезнь печени (АБП),
- дискинезия желчевыводящих путей.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- рентгеноположительные (с высоким содержанием Ca^{2+}) желчные камни;
- нефункционирующий желчный пузырь;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- выраженная печеночная и/или почечная недостаточность;
- панкреатит;
- детский возраст до 3-х лет (для капсул).

С осторожностью

Детям в возрасте от 3-х до 4-х лет следует применять с осторожностью, т. к. возможно затруднение при проглатывании капсул.

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.

Лечение билиарного рефлюкс-гастрита: по одной капсуле 250 мг 1 раз в день вечером. Курс лечения – от 10-14 дней до 6 месяцев, при необходимости – до 2 лет.

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 (участься 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.

Симптоматическое лечение хронических гепатитов различного генеза: суточная доза составляет 10-15 мг/кг в 2-3 приема. Длительность лечения – 6-12 месяцев и более.

Первичный склерозирующий холангит: по 12-15 мг/кг (до 20 мг/кг) массы тела в сутки в 2-3 приема. Длительность применения – от 6 месяцев до нескольких лет.

Кистозный фиброз (муковисцидоз): по 20-30 мг/кг в сутки в 2-3 приема. Длительность

применения – от 6 месяцев до нескольких лет.

Неалкогольный стеатогепатит: средняя суточная доза составляет 10-15 мг/кг в 2-3 приема. Длительность применения – от 6-12 месяцев и более.

Детям в возрасте от 3-х лет назначают индивидуально, из расчета 10-20 мг/кг в сутки.

Алкогольная болезнь печени: средняя суточная доза – 10-15 мг/кг в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более.

Дискинезия желчевыводящих путей: средняя суточная доза 10 мг/кг в 2 приема в течение от 2 недель до 2 месяцев. При необходимости курс лечения рекомендуется повторить.

Детям и взрослым с массой тела менее 47 кг рекомендуется применять препарат в суспензии других производителей.

Побочное действие

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: неоформленный стул или диарея. При лечении первичного билиарного цирроза могут наблюдаться острые боли в правой верхней части живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: 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: аллергические реакции (в том числе крапивница).

Передозировка

Случаи передозировки урсодезоксихолевой кислоты не известны.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

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, неомидин 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 щелочной 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.

Применение при беременности и в период лактации

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами не выявлено.

Форма выпуска

Капсулы 250 мг.

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

По 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

АО «Гриндекс».

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

Организация, принимающая претензии: представительство в Москве

Адрес представительства: 117556, Москва, Варшавское шоссе, д. 74, корпус 3, 5 этаж, тел. в Москве (495) 7716505*

* В случае изменения указывается новый номер телефона.