

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**ЭКСХОЛ®**

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-005394**Торговое наименование:** Эксхол®**Международное непатентованное название:** урсодезоксихолевая кислота**Лекарственная форма:** суспензия для приема внутрь**Состав:****5 мл суспензии (1 мерный стаканчик) содержит:****Действующее вещество:** урсодезоксихолевая кислота 250,00 мг;**Вспомогательные вещества:** ароматизатор лимонный 1,50 мг, бензойная кислота 7,50 мг, глицерол 500,00 мг, карбомер 971 25,00 мг, ксилитол 1600,00 мг, лимонная кислота безводная 12,50 мг, натрия гидроксид 2,00 мг, натрия хлорид 3,00 мг, натрия цикламат 25,00 мг, натрия цитрат 25,00 мг, пропиленгликоль 50,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 100,00 мг, вода очищенная до 5 мл.**1 флакон, 250 мл содержит:****Действующее вещество:** урсодезоксихолевая кислота 12,500 г;**Вспомогательные вещества:** ароматизатор лимонный 0,075 г, бензойная кислота 0,375 г, глицерол 25,000 г, карбомер 971 1,250 г, ксилитол 80,000 г, лимонная кислота безводная 0,625 г, натрия гидроксид 0,100 г, натрия хлорид 0,150 г, натрия цикламат 1,250 г, натрия цитрат 1,250 г, пропиленгликоль 2,500 г, целлюлоза микрокристаллическая 5,000 г, вода очищенная до 250 мл.**Описание**

После взбалтывания однородная суспензия белого цвета, содержащая мелкие пузырьки воздуха, с ароматом лимона.

Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство.**Код АТХ:** A05AA02**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Гепатопротекторное средство, оказывает желчегонное действие. Уменьшает синтез холестерина в печени, всасывание его в кишечнике и концентрацию в желчи, повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи. Снижает литогенность желчи, увеличивает в ней содержание желчных кислот; вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Вызывает частичное или полное растворение холестериновых камней при энтеральном применении, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует мобилизации холестерина из желчных камней. Оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов на мембране гепатоцитов, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов.

Педиатрическая популяция**Муковисцидоз (кистозный фиброз)**

Согласно данным клинических отчетов, имеется многолетний опыт (до 10 лет и более) лечения урсодезоксихолевой кислотой педиатрических больных, страдающих гепатобилиарной болезнью, связанной с муковисцидозом (CFAND). Имеются данные о том, что терапия урсодезоксихолевой кислотой способна снижать пролиферацию желчных протоков, замедлять развитие повреждений, выявляемых при гистологическом исследовании, и даже способствовать обратному развитию изменений гепатобилиарной системы в случае, если терапия начинается на ранних стадиях CFAND. В целях оптимизации эффективности лечения терапию урсодезоксихолевой кислотой следует начинать как можно раньше после установления диагноза CFAND.

Фармакокинетика

После приема внутрь урсодезоксихолевая кислота быстро всасывается в тощей кишке и в проксимальном отделе подвздошной кишки за счет пассивной диффузии, а в дистальном отделе подвздошной кишки – за счет активного транспорта. Всасывается примерно 60-80% принятого объема. После всасывания урсодезоксихолевая кислота практически полностью конъюгирует в печени с глицином и таурином и выводится с желчью. При первом прохождении через печень метаболизируется до 60%.

В зависимости от суточной дозы, типа заболевания и состояния печени, в желчи накапливается большее или меньшее количество урсодезоксихолевой кислоты. В то же время наблюдается относительное снижение содержания других, более липофильных желчных кислот.

Под действием кишечных бактерий урсодезоксихолевая кислота частично расщепляется с образованием 7-кето-лиохолевой и литохолевой кислоты. Литохолевая кислота гепатотоксична; у некоторых видов животных она вызывает повреждение паренхимы печени. В организме человека она всасывается лишь в небольших количествах. В процессе метаболизма происходит ее сульфатирование в печени, за счет чего она обезвреживается еще до того, как происходит ее экскреция в желчь, и выводится из организма с калом. Период полураспада урсодезоксихолевой кислоты составляет от 3,5 до 5,8 дня.

Показания к применению

Растворение холестериновых камней желчного пузыря, билиарный рефлюкс-гастрит, первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации, хронические гепатиты различного генеза, первичный склерозирующий холангит, муковисцидоз (кистозный фиброз), неалкогольный стеатогепатит, алкогольная болезнь печени, дискинезия желчевыводящих путей.

Противопоказания

Рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни; нарушение сократительной способности желчного пузыря, закупорка желчных путей (закупорка общего желчного протока или пузыря протока), частые эпизоды желчной колики; острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков; цирроз печени в стадии декомпенсации; выраженная печеночная и/или почечная недостаточность, повышенная чувствительность к компонентам препарата или другим желчным кислотам.

Педиатрическая популяция

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

По данным исследований на животных урсодезоксихолевая кислота не оказывает влияния на фертильность. Данные о влиянии лечения урсодезоксихолевой кислотой на фертильность у человека отсутствуют.

Данные об использовании урсодезоксихолевой кислоты у беременных женщин носят ограниченный характер или отсутствуют. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности на ранней стадии беременности. Во время беременности препарат Эксхол® использоваться не должен, за исключением случаев, когда это явно необходимо. Применение препарата женщинами, обладающими детородным потенциалом, возможно только, если они используют надежные методы контрацепции. Рекомендуется использовать негормональные контрацептивы или пероральные контрацептивы с низким содержанием

эстрогена. Однако пациентам, принимающим Эксхол® для растворения камней в желчном пузыре, следует использовать эффективные негормональные контрацептивы, так как гормональные пероральные контрацептивы могут повышать образование желчных камней. Возможность беременности должна быть исключена до начала лечения.

Согласно данным нескольких документально подтвержденных случаев, уровень урсодезоксихолевой кислоты в грудном молоке у женщин очень низок и поэтому возникновение побочных реакций у детей при грудном вскармливании не ожидается.

Способ применения и дозы*Растворение холестериновых желчных камней*

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

Масса тела	Мерный стаканчик	Соответствует (мл)
5 – 7 кг	¼	1,25
8 – 12 кг	½	2,50
13 – 18 кг	¾	3,75
19 – 25 кг	1	5,00
26 – 35 кг	1½	7,50
36 – 50 кг	2	10,00
51 – 65 кг	2½	12,50
66 – 80 кг	3	15,00
81 – 100 кг	4	20,00
Свыше 100 кг	5	25,00

Препарат необходимо принимать ежедневно вечером, перед сном.

Длительность лечения 6-12 месяцев. Для профилактики повторного холелитиаза рекомендован прием препарата в течение нескольких месяцев после растворения камней.

Лечение билиарного рефлюкс-гастрита

1 мерный стаканчик препарата Эксхол® ежедневно вечером перед сном.

Курс лечения от 10-14 дней до 6 месяцев, при необходимости – до 2 лет.

Лечение первичного билиарного цирроза

Суточная доза зависит от массы тела и составляет от 2 до 7 мерных стаканчиков (примерно от 14 мг ± 2 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела).

Рекомендуется следующий режим применения:

Масса тела (кг)	Мерные стаканчики Эксхол® суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл			
	Первые 3 месяца лечения			Впоследствии
	Утро	День	Вечер	Вечер (1 раз в день)
8 - 11	-	¼	¼	½
12 - 15	¼	¼	¼	¾
16 - 19	½	-	½	1
20 - 23	¼	½	½	1¼
24 - 27	½	½	½	1½
28 - 31	¼	½	1	1¾
32 - 39	½	½	1	2
40 - 47	½	1	1	2½
48 - 62	1	1	1	3
63 - 80	1	1	2	4
81 - 95	1	2	2	5
96 - 115	2	2	2	6
Более 115	2	2	3	7

Симптоматическое лечение хронических гепатитов различного генеза – суточная доза 10-15 мг/кг в 2-3 приема. 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 (кистозный фиброз)* – суточная доза 20 мг/кг/сут в 2-3 приема, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг/сут при необходимости.**Масса тела более 10 кг: дозировка 20-25 мг урсодезоксихолевой кислоты/кг/сут.****Мерное устройство: мерный стаканчик**

Масса тела (кг)	Суточная доза урсодезоксихолевой кислоты (мг/кг массы тела)	*Мерные стаканчики Эксхол® суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл	
		Утро	Вечер
11 – 12	21-23	½	½
13 – 15	21-24	½	¾
16 – 18	21-23	¾	¾
19 – 21	21-23	¾	1
22 – 23	22-23	1	1
24 – 26	22-23	1	1¼
27 – 29	22-23	1¼	1¼
30 – 32	21-23	1¼	1½
33 – 35	21-23	1½	1½
36 – 38	21-23	1½	1¾
39 – 41	21-22	1¾	1¾
42 – 47	20-22	1¾	2
48 – 56	20-23	2¼	2¼
57 – 68	20-24	2¾	2¾
69 – 81	20-24	3¼	3¼
82 – 100	20-24	4	4
> 100		4½	4½

* Таблица пересчета:

	Пероральная суспензия	Урсодезоксихолевая кислота
1 мерный стаканчик	5 мл	250 мг
¼ мерного стаканчика	3,75 мл	187,5 мг
½ мерного стаканчика	2,5 мл	125 мг
¾ мерного стаканчика	1,25 мл	62,5 мг

Дети с массой тела до 10 кг заболевают очень редко. В этом случае следует использовать коммерчески доступный одноразовый шприц.

Разовые дозы для детей с массой тела до 10 кг следует отмерять с помощью шприца, поскольку предоставляемый мерный стаканчик не рассчитан на объемы менее 1,25 мл. Используйте одноразовый 2-мл шприц с градуацией 0,1 мл. Обратите внимание: одноразовые шприцы не входят в комплект упаковки с препаратом, но могут быть приобретены в аптеке.

Чтобы отмерить требуемую дозу с помощью шприца:

1. Перед открыванием флакона встряхните его.
2. Налейте небольшое количество суспензии в мерный стаканчик, который входит в комплект упаковки с препаратом.
3. Наберите в шприц немного больший, чем требуется, объем препарата.
4. Постучите пальцами по шприцу, чтобы удалить пузырьки воздуха из набранной суспензии.
5. Убедитесь в том, что в шприце находится требуемый объем суспензии; при необходимости наберите или спустите лишний объем.
6. Осторожно перелейте содержимое шприца непосредственно в рот ребенка.

Не вставляйте шприц во флакон. **Не** выливайте неиспользованную суспензию из шприца или мерного стаканчика обратно во флакон.

Масса тела до 10 кг: дозировка 20 мг урсодезоксихолевой кислоты/кг/сут.

Мерное устройство: одноразовый шприц

Масса тела (кг)	Доза суспензии Эксол® 250 мг/5 мл (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

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

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 недель до 2 месяцев. При необходимости курс лечения рекомендуется повторить.

Побочное действие

Оценка нежелательных явлений основана на следующей классификации:

- Очень частые (≥ 1/10)
- Частые (≥ 1/100 - <1/10)
- Нечастые (≥ 1/1000 - <1/100)
- Редкие (≥ 1/10000 - <1/10000)
- Очень редкие (< 1/10000).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой частыми были неоформленный стул и диарея.

При лечении первичного билиарного цирроза очень редко наблюдались острые боли в правой верхней части живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В очень редких случаях, на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой может произойти кальцинирование желчных камней.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В очень редких случаях может наблюдаться 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

При передозировке возможна диарея. Как правило, другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку с увеличением дозы поглощение урсодезоксихолевой кислоты уменьшается и, соответственно, больше ее количество выделяется с фекалиями. Необходимости в применении специфических мер при передозировке нет. Лечение последствий диарей симптоматическое, направленное на восполнение объема жидкости и восстановление электролитного баланса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Колецирамин, коlestипол и антациды, содержащие алюминия гидроксид или смектит (алюминия оксид), снижают абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в кишечнике и таким образом уменьшают ее поглощение и эффективность. Если же использование препаратов, содержащих хотя бы одно из этих веществ, все же является необходимым, их нужно принимать минимум за 2 часа до приема препарата Эксол®.

Урсодезоксихолевая кислота может влиять на поглощение циклоспорина из кишечника. Поэтому у больных, принимающих циклоспорин, врач должен проверить концентрацию циклоспорина в крови и скорректировать дозу циклоспорина в случае необходимости.

В отдельных случаях урсодезоксихолевая кислота может снижать всасывание цинкофлуксацина. В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг/сут) и розувастатина (20 мг/сут) приводило к небольшому повышению уровня розувастатина в плазме крови. Клиническая значимость этого взаимодействия, в том числе в отношении других статинов, неизвестна.

Было показано, что у здоровых добровольцев урсодезоксихолевая кислота снижает пиковые концентрации в плазме (C_{max}) площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) блокатора медленных кальциевых каналов – нитрендипина. В случае одновременного применения ни-

трэндипина и урсодезоксихолевой кислоты рекомендуется тщательный мониторинг. Может потребоваться увеличение дозы нитрендипина. Имеются также сообщения о взаимодействии с дансоном, которое приводило к уменьшению терапевтического эффекта последнего. Эти наблюдения, наряду с данными экспериментов in vitro, дают основания полагать, что урсодезоксихолевая кислота способна индуцировать ферменты системы цитохрома P450 3A. Однако в спланированном исследовании взаимодействия с будесонидом, который является известным субстратом цитохрома P450 3A, индукция отмечена не была. Эстрогенные гормоны и препараты, снижающие уровень холестерина в крови, такие как клофибрат, увеличивают секрецию холестерина в печени и, следовательно, могут стимулировать образование желчных камней, что нивелирует эффект урсодезоксихолевой кислоты, которая используется для растворения камней в желчном пузыре.

Особые указания

Прием препарата Эксол® должен осуществляться под наблюдением врача.

В течение первых трех месяцев лечения следует контролировать функциональные показатели печени: трансаминазы, щелочную фосфатазу и гамма-глутамилтранспептидазу в сыворотке крови каждые 4 недели, а затем каждые 3 месяца. Контроль указанных параметров позволяет выявить 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 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, слабой сократимости желчного пузыря или частых приступов колик, препарат Эксол® применять не следует.

Пациентам, принимающим препарат Эксол® для растворения желчных камней, необходимо использовать эффективные негормональные методы контрацепции, так как гормональные контрацептивы могут увеличивать образование желчных камней (см.разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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 усилиться зуд. В этом случае дозу препарата необходимо снизить, а затем постепенно вновь увеличить, как описано в разделе «Способ применения и дозы».

При применении у пациентов с первичным склерозирующим холангитом

Длительная терапия высокими дозами урсодезоксихолевой кислоты (28-30 мг/кг/сут) у пациентов с данной патологией может вызвать серьезные побочные явления.

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

Один мерный стаканчик (эквивалентно 5 мл) суспензии Эксол® для приема внутрь 250 мг/5 мл содержит 0,50 ммоль (11,39 мг) натрия. Пациентам, контролирующим потребление натрия, следует учитывать этот факт.

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

Суспензия для приема внутрь 250 мг/5 мл.

По 250 мл во флаконы темного стекла, укуренные завинчивающейся пластиковой крышкой из полиэтилена, обеспечивающей контроль первого вскрытия. По 1 флакону вместе с мерным стаканчиком из полиэтилена или полипропилена и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. После вскрытия – 4 месяца.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Производитель

1. Общество с ограниченной ответственностью «НВЦ Агротезащита С-П» (ООО «АВЗ С-П»), Россия

Производство готовой лекарственной формы:

141305, Московская обл., г. Сергиев Посад, ул. Центральная, д. 1

Первичная упаковка:

141305, Московская обл., г. Сергиев Посад, ул. Центральная, д. 1

Вторичная (потребительская) упаковка:

141305, Московская обл., г. Сергиев Посад, ул. Центральная, д. 1

Выпускающий контроль качества:

141305, Московская обл., г. Сергиев Посад, ул. Центральная, д. 1

2. Общество с ограниченной ответственностью ООО НПО «ФармВИЛАР», Россия

Производство готовой лекарственной формы:

249096, Калужская обл., Малоярославецкий район, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д.115.

Первичная упаковка:

249096, Калужская обл., Малоярославецкий район, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д.115.

Вторичная (потребительская) упаковка:

249096, Калужская обл., Малоярославецкий район, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д.115.

Выпускающий контроль качества:

249096, Калужская обл., Малоярославецкий район, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д.115.

Информация об организациях, в которые могут быть направлены претензии по качеству лекарственного препарата.

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63. Электронный адрес: safety@canonpharma.ru
Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».