

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эксол® Форте

Регистрационный номер: ЛП-002956

Торговое наименование: Эксол® Форте

Международное непатентованное наименование: урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
действующее вещество: урсодезоксихолевая кислота 500,00 мг;
вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 40,00 мг, кальция стеарат 7,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 28,00 мг, крахмал картофельный 33,50 мг, маннитол 58,00 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) 3,50 мг, повидон К-30 30,00 мг;
состав пленочной оболочки: Опадрай белый 20,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 6,75^{mg}, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 6,75 мг, тальк 4,00 мг, титана диоксид 2,50 мг.

Описание: таблетки овальные, двояковыпуклые с риской, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство.

Код АТХ: A05AA02

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Небольшое количество урсодезоксихолевой кислоты содержится в желчи.

После приема внутрь урсодезоксихолевая кислота снижает насыщенные холестерина желчи, ингибируя абсорбцию холестерина в кишечнике и снижает его секрецию в желчь. Предполагательно в результате диспергирования холестерина и образования жидких кристаллов происходит постепенное растворение холестериновых камней в желчном пузыре.

Согласно современным представлениям считается, что действие урсодезоксихолевой кислоты при заболеваниях печени и холестатических заболеваниях связано с относительным обменом липофильных, подобных детергентам, токсичных желчных кислот на гидрофильные, цитопротекторные, нетоксичные урсодезоксихолевые кислоты, что приводит к улучшению секреторной функции гепатоцитов и к иммунорегуляторным процессам.

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 измененной 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 абсорбируется в тощей кишке и в проксимальной части подвздошной кишки за счет пассивной диффузии, а в дистальной части подвздошной кишки - за счет активного транспорта. Всасывается примерно 60-80 %. 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, вида заболевания или состояния печени в желчи накапливается большее или меньшее количество урсодезоксихолевой кислоты. В то же время наблюдается относительное уменьшение содержания других более липофильных желчных кислот. Под действием кишечных бактерий урсодезоксихолевая кислота частично распадается с образованием 7-кетолитохоловой и литохоловой кислот. Литохоловая кислота гепатотоксична, у некоторых видов животных она вызывает повреждение паренхимы печени. В организме человека она всасывается лишь в небольшом количестве, сульфатируется в печени и, таким образом, детоксифицируется перед экскрецией в желчь и выведением с калом. Период полувыведения урсодезоксихолевой кислоты составляет 3,5-5,8 дней.

Показания к применению

Растворение холестериновых камней желчного пузыря размером не более 15 мм в диаметре при нормальной сократительной способности желчного пузыря.

В составе комплексной терапии:

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации;
- Лечение билиарного рефлюкс-гастрита;
- Первичный склерозирующий холангит;
- Неалкогольный стеатогепатит;
- Муковисцидоз (в составе комплексной терапии) у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет;

Противопоказания

- Гиперчувствительность к урсодезоксихолевой кислоте или другим желчным кислотам, а также к вспомогательным веществам препарата;
- Рентгеноконтрастные (кальцифицированные) камни в желчном пузыре; нарушение сократимости желчного пузыря;
- Острое воспаление желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- Оклюзия желчных путей (закупорка общего желчного протока или пузырного протока),
- Частые эпизоды желчной колики
- Детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);
- Цирроз печени в стадии декомпенсации;
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.

Педиатрическая популяция

Неудачная портоэнтеростомия или без восстановления нормального оттока 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.

Беременность

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 урсодезоксихолевая кислота использоваться не должна, за исключением случаев, когда это явно необходимо.

Фертильность

Применение препарата женщинами, обладающими детородным потенциалом, возможно только, если они используют надежные методы 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 возможную беременность.

Грудное вскармливание

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

Для пациентов, которые не могут проглотить препарат Эксол® Форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, или с массой тела менее 47 кг рекомендуется применять урсодезоксихолевую кислоту в капсулах или суспензии. Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая жидкостью. Их следует принимать регулярно.

Растворение холестериновых желчных камней

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

до 60 кг	1 таблетка
61 - 80 кг	1 ½ таблетки
81 - 100 кг	2 таблетки
более 100 кг	2 ½ таблетки

Для растворения желчных камней обычно требуется 6-24 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, произошло ли обызвествление камней за истекший период. В случае обызвествления камней, лечение следует прекратить.

В составе комплексной терапии:

Лечение первичного билиарного цирроза

Суточная доза зависит от массы тела и варьирует от 1 ½ до 3 ½ таблеток (14 ± 2 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела). В течение первых 3 месяцев лечения, суточную дозу следует разделить на несколько приемов. После улучшения функциональных показателей печени, можно перейти на однократный прием суточной дозы в вечернее время.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг)	Эксол® Форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг			
		первые 3 месяца			в последующем
		утро	полдень	вечер	вечер (однократный прием)
47-62	12-16	½	½	½	1 ½
63-78	13-16	½	½	1	2
79-93	13-16	½	1	1	2 ½
94-109	14-16	1	1	1	3
более 110	-	1	1	1 ½	3 ½

Применение урсодезоксихолевой кислоты для лечения первичного билиарного цирроза может продолжаться в течение неограниченного времени. У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, может участиться зуд. В этом случае лечение следует продолжить, принимая по ½ таблетке ежедневно, далее следует постепенно повышать дозу (увеличивая суточную дозу еженедельно на ½ таблетки) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

Лечение билиарного рефлюкс-гастрита

По 250 мг (1/2 таблетки) ежедневно вечером перед сном. Курс лечения от 10-14 дней до 6 месяцев, при необходимости - до 2 лет. **Первичный склерозирующий холангит** - суточная доза 12-15 мг/кг в 2-3 приема. Также было показано, что при дозе 20 мг/кг в сутки улучшается гистология и функциональные тесты печени у пациентов с ПСХ.

Неалкогольный стеатогепатит - средняя суточная доза 10-15 мг/кг в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6-12 месяцев и более. **Муковисцидоз (в составе комплексной терапии) у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет:** 20 мг/кг/сут в 2-3 приема с последующим увеличением до 30 мг/кг/сут при необходимости.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Эксол® Форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг		
		утро	полдень	вечер
20-29	17-25	½	—	½
30-39	19-25	½	½	½
40-49	20-25	½	½	1
50-59	21-25	½	1	1
60-69	22-25	1	1	1
70-79	22-25	1	1	1 ½
80-89	22-25	1	1 ½	1 ½
90-99	23-25	1 ½	1 ½	1 ½
100-109	23-25	1 ½	1 ½	2
>110		1 ½	2	2

Побочное действие

Оценка нежелательных явлений основана на следующей классификации: Очень частые ($\geq 1/10$)
Частые ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)
Нечастые ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)
Редкие ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)
Очень редкие ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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

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 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. В целом, другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку с увеличением дозы урсодезоксихолевой кислоты 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 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 ч до приема урсодезоксихолевой кислоты.

Урсодезоксихолевая кислота может влиять на поглощение циклоспорина из кишечника. Поэтому у больных, одновременно принимающих циклоспорин, необходимо определять концентрацию циклоспорина в крови и в случае необходимости корректировать дозу циклоспорина. Урсодезоксихолевая кислота может снижать всасывание ципрофлоксацина.

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. Доказано, что урсодезоксихолевая кислота снижает максимальную концентрацию и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» антагониста кальция нитрендипина. В случае одновременного применения нитрендипина и урсодезоксихолевой кислоты рекомендуется тщательный мониторинг. Может потребоваться увеличение дозы нитрендипина. Кроме того, сообщалось о снижении терапевтического эффекта дапсона.

Эти сведения, а также данные, полученные *in vitro*, позволяют предположить, что урсодезоксихолевая кислота может индуцировать изоферменты CYP3A. Тем не менее, результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что урсодезоксихолевая кислота не оказывает выраженного индуцирующего влияния на изофермент CYP3A.

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

Особые указания

Прием препарата Эксол® Форте должен осуществляться под наблюдением врача. В течение первых 3 месяцев лечения следует контролировать функциональные показатели печени АСТ, АЛТ и гамма-глутамилтранспептидазу каждые 4 недели, а затем каждые 3 месяца. Такой мониторинг позволит на раннем этапе выявить потенциальное ухудшение состояния печени, особенно у пациентов с поздней стадией первичного билиарного цирроза. Кроме того, так можно быстро определить, реагирует ли пациент с первичным билиарным циррозом на проводимое лечение.

При применении у пациентов 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 холестицистография) 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® Форте применять не следует.

При лечении пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза:

Крайне редко отмечались случаи декомпенсации цирроза печени после прекращения терапии.

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 (½ таблетки), а затем постепенно вновь увеличивать, 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 могут вызвать серьезные нежелательные явления.

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 возможную беременность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

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

По 50 или 100 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата с крышкой из полипропилена.

По 1, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в упаковке производителя.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/

Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская обл., 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».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63

www.canonpharma.ru