

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя

Комитета контроля медицинской и

фармацевтической деятельности

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

от « 14 » 201 г.

№ _____



**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

ЭКСХОЛ

Торговое название

Эксхол

Международное непатентованное название

Урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

Одна капсула содержит

активного вещества - кислоты урсодезоксихолевой 250 мг,

вспомогательные вещества - кремния диоксид коллоидный, кальция гидрофосфата дигидрат, магния стеарат, повидон, лактозы моногидрат (сахар молочный),

состав корпуса капсулы желатиновой: титана диоксид E171, желатин,

состав крышечки капсулы желатиновой: индигокармин E132, титана диоксид E171, желатин.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0, с корпусом белого цвета и крышечкой голубого цвета. Содержимое капсул – смесь гранул и порошка от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей.

Препараты желчных кислот. Урсодезоксихолевая кислота.

Код АТХ А05АА02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбируется из тонкой кишки за счет пассивной диффузии (около 90 %), а

в подвздошной кишке посредством активного транспорта. Максимальная концентрация (С_{max}) при приеме внутрь 50 мг через 30, 60, 90 мин - 3.8, 5.5, 3.7 ммоль/л соответственно. Время достижения максимальной концентрации (ТС_{max}) - 1-3 ч. Связь с белками плазмы высокая - до 96-99 %. Проникает через плацентарный барьер. При системном приеме препарата становится основной желчной кислотой в сыворотке крови.

Метаболизируется в печени (клиренс при «первичном прохождении» через печень) в тауриновый и глициновый конъюгаты. Образующиеся конъюгаты секретируются в желчь. Около 50-70 % общей дозы выводится с желчью. 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 сульфолитохолиллтауринового конъюгата.

Фармакодинамика

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

Обладая высокими полярными свойствами, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюксэзофагите. Кроме того, УДХК образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран (гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта), стабилизировать их и делать невосприимчивыми к действию цитотоксичных мицелл. Уменьшая концентрацию токсичных для печеночной клетки желчных кислот и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. Уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов. Иммуностимулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов и др. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода. УДХК замедляет процессы преждевременного старения и гибели клеток (гепатоцитов, холангиоцитов и др.).

Показания к применению

Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическая терапия), растворение мелких и средних холестериновых камней при функционирующем желчном пузыре, билиарный рефлюкс-гастрит.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Для растворения холестериновых желчных камней средняя суточная доза - 10 мг/кг. Курс лечения - 6-12 мес. Для профилактики повторного образования камней рекомендуется прием препарата в течение еще нескольких месяцев после растворения камней. При билиарном рефлюкс-гастрите доза составляет 250 мг 1 раз в день. Курс лечения - от 10-14 дней до 6 мес, при необходимости - до 2 лет.

Симптоматическая терапия первичного билиарного цирроза: суточная доза - 10-15 мг/кг.

Капсулы принимают вечером, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Пациентам с массой тела менее 34 кг рекомендуется прием препарата в виде суспензии.

Побочные действия

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась согласно следующей схеме:

- очень часто $\geq 1/10$
- часто $\geq 1/100$, $< 1/10$
- не часто $\geq 1/1000$, $< 1/100$
- редко $\geq 1/10000$, $< 1/1000$
- очень редко $< 1/10000$, включая отдельные сообщения

Не часто

- боль в спине
- диарея (может быть дозозависимой), абдоминальная боль

Редко

- тошнота, рвота, кальцинирование желчных камней, запоры, повышение активности «печеночных» трансаминаз
- алопеция, обострение ранее имевшегося псориаза
- головокружение
- аллергические реакции (крапивница, обычно в начале лечения, кожный зуд)

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- рентгеноположительные (с высоким содержанием Ca^{2+}) желчные камни
- нефункционирующий желчный пузырь (в том числе эмпиема желчного пузыря)
- желче-желудочно-кишечный свищ
- воспалительные заболевания тонкой и толстой кишки
- острый холецистит, острый холангит

- цирроз печени в стадии декомпенсации
- печеночная и/или почечная недостаточность
- острый и хронический панкреатит в стадии обострения
- обтурация желчевыводящих путей
- острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Антациды, содержащие Al^{3+} и ионообменные смолы (колестирамин), снижают абсорбцию.

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

При одновременном приеме с циклоспорином кислота урсодезоксихолевая может повысить абсорбцию последнего в кишечнике.

Кислота урсодезоксихолевая повышает эффект пероральных гипогликемических препаратов.

Особые указания

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.

При назначении с целью растворения желчных камней необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ), 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 УЗИ в течение первого года терапии.

При сохранении повышенных показателей препарат следует отменить. 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 невизуализируемого желчного пузыря является свидетельством того, что полного растворения конкрементов не произошло, и лечение следует прекратить.

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

Нет данных.

Передозировка

Случаи передозировки не описаны. В случае передозировки проводят симптоматическую терапию.

Форма выпуска и упаковка

Капсулы по 250 мг.

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

По 1, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, 141100, г. Щелково, Московская область, ул. Заречная, д. 105, тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63, www.canonpharma.ru

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация

Адрес организации принимающей претензии от потребителя по качеству препарата на территории Республики Казахстан: ИП «Нестеренко Н.А.», Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, Фурманова, д.128, офис16, тел.: +7 727 2796659, e-mail: ip_n_nesterenko@list.ru

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
20 жылғы “26” 12
№ 1023 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН



**Дәрілік заттың медицинада
қолданылуы жөніндегі
нұсқаулық
ЭКСХОЛ**

Саудалық атауы
Эксхол

Халықаралық патенттелмеген атауы
Урсодезоксихол қышқылы

Дәрілік түрі
Капсулалар

Құрамы

Бір капсуланың құрамында

белсенді зат -250 мг урсодезоксихол қышқылы

қосымша заттар – коллоидты кремнийдің қостотығы, кальций гидрофосфаты дигидраты, магний стеараты, повидон, лактоза моногидраты (сүт қанты),

желатинді капсула корпусының құрамы: титанның қостотығы E171, желатин,

желатинді капсула қақпағының құрамы: индигокармин E132, титанның қостотығы E171, желатин.

Сипаттамасы

Корпусы ақ түсті және көк түсті қақпағымен қатты желатинді капсулалар № 0. Капсуланың ішінде –ақтан дерлік ақ түске түске дейінгі түйіршіктер мен ұнтақтың қоспасы.

Фармакотерапиялық тобы

Бауыр және өт шығару жолдарының ауруларын емдеуге арналған

препараттар. Өт қышқылы препараттары. Урсодезоксихол қышқылы.
АТХ коды А05АА02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Белсенді емес диффузия (90 % жуық), жолымен аш ішектен, ал мықын ішектен белсенді тасымалдану арқылы сіңеді.

Ең жоғары концентрациясы (C_{max}) 50 мг ішке қабылдағанда 30, 60, 90 минуттан кейін сәйкесінше 3.8, 5.5, 3.7 ммоль/л. Ең жоғары концентрациясына (ТC_{max}) жету уақыты - 1-3 с. Плазма ақуыздарымен байланысуы жоғары – 96-99 % - ға дейін. Плацентарлық бөгет арқылы өтеді. Препаратты жүйелі қабылдағанда қан сарысуындағы негізгі өт қышқылы болып табылады.

Бауырда таурин және глицин конъюгаттарына метаболизденеді (бауыр арқылы «алғашқы өтудегі» клиренсі). Түзілген конъюгаттар өтке секрецияланады. Жалпы дозаның 50-70 % жуығы өтпен шығарылады. Сіңбеген урсодезоксихол қышқылының аздаған мөлшері тоқ ішекке түседі, ол жерде бактериялармен ыдыруға ұшырайды (7-дегидроксилену); түзілген литохол қышқылы тоқ ішектен аздап сіңеді, бірақ бауырда сульфатталады және сульфолитохолилглицин немесе сульфолитохолилтаурин конъюгаты түрінде тез шығарылады.

Фармакодинамикасы

Гепатопротекторлық дәрі, өт айдағыш, холелитолитикалық, гипополипидемиялық, гипохолестеринемиялық және кейбір иммуномодулейтін әсер етеді.

Жоғары полярлы қасиет иеленіп, урсодезоксихол қышқылы (УДХҚ) аполярлы (уытты) өт қышқылдарымен уытсыз аралас мицеллалар түзеді, билиарлы рефлюкс-гастритте және рефлюксэзофагитте жасушалық жарғақшаны зақымдайтын асқазандық рефлюктат мүмкіндігін төмендетеді.

Одан басқа, УДХҚ жасушалық жарғақшалар (асқазан-ішек жолдарының гепатоциттері, холангиоциттері, эпителиоциттері) құрамына қосылуға, оларды тұрақтандыруға және цитоуытты мицеллалар әсеріне сезімтал емес етуге қабілетті қос молекулалар түзеді

Бауыр жасушаларына уытты өт қышқылдарының концентрациясын азайтып және бикарбонаттарға бай, холерезді стимуляциялап УДХҚ бауырішілік холестазды тиімді тойтаруға ықпал етеді. Оның ішекте сіңуін басу, бауырда синтезделуін бәсеңдету және өтке сөлінісін төмендету арқылы өттің холестеринмен қанығуын азайтады; онымен сұйық кристаллдар түзіп, холестериннің өтте еруін жоғарылатады; өттің литогенді индексін азайтады.

Нәтижесі холестеринді өт тастарын еріту және жаңа конкременттердің түзілуінің алдын алу болып табылады. Иммуностимуляциялайтын әсері гепатоциттер жарғақшасында HLA-2 және холангиоциттерде HLA-1 антигендерінің экспрессиясын бәсеңдетуге, лимфоциттердің табиғи киллерлік белсенділігін қалпына келтіру және т. б. байланысты.

Алғашқы билиарлық циррозбен, муковисцидозбен және алкогольдік стеатогепатитпен науқастарда фиброздың үдеуін нақты тоқтатады; өңеш

көктамырларының варикозды кеңеюінің даму қаупін азайтады. УДХК жасушалардың (гепатоциттер, холангиоциттердің және т.б.) уақытынан бұрын қартаюы мен қырылу үдерістерін баяулатады.

Қолданылуы

Қалпына келмеу (симптоматикалық ем) белгілерінсіз алғашқы билиарлы циррозда, қызмет жасайтын өт қабында ұсақ және орташа холестеринді тастарды ерітуде, билиарлы рефлюкс-гастритте.

Қолдану тәсілі және дозалары

Ішке.

Холестеринді өт тастарын еріту үшін орташа тәуліктік доза - 10 мг/кг. Емдеу курсы - 6-12 ай. Тастардың қайта түзілуін алдын алу үшін препаратты тастар ерігеннен кейін тағы бірнеше ай ішінде қабылдау ұсынылады.

Билиарлы рефлюкс-гастритте доза күніне 1 рет 250 мг құрайды. Емдеу курсы - 10-14 күннен 6 айға дейін, қажет болғанда - 2 жылға дейін.

Алғашқы билиарлы циррозды белгісіне қарай емдеуде: тәуліктік доза - 10-15 мг/кг.

Капсулаларды шайнамай, судың аздаған мөлшерімен іше отырып кешке қарай қабылдайды. Дене массасы 34 кг төмен емделушілерге препаратты суспензия түрінде қабылдау ұсынылады.

Жағымсыз әсерлері

Төменде көрсетілген жағымсыз реакцияларының жиілігі келесі сызбаға сәйкес анықталған:

- өте жиі $\geq 1/10$
- жиі $\geq 1/100$, $< 1/10$
- жиі емес $\geq 1/1000$, $< 1/100$
- сирек $\geq 1/10000$, $< 1/1000$
- өте сирек $< 1/10000$, басқа хабарларды қоса

Жиі емес

- арқаның ауыруы
- диарея (дозаға байланысты болуы мүмкін), абдоминальді ауыру

Сирек

- жүрек айнуы, құсу, өт тастарының кальцинациялануы, іш қату, «бауыр» трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы
- алопеция, бұрын болған псориаздың асқынуы
- бас айналуы
- аллергиялық реакциялар (есекжем, әдетте емнің басында, тері қышымасы)

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препарат компоненттеріне жоғары сезімталдық
- рентгеноң (Ca^{2+} құрамы жоғары) өт тастары
- жұмыс жасамайтын өт қабы (оның ішінде өт қабының эмпиемасы)
- өт- асқазан-ішек жыланкөзі
- тоқ және аш ішектің қабыну аурулары

- жедел холецистит, жедел холангит
- қалпына келмейтін сатыдағы бауыр циррозы
- бауыр және/немесе бүйрек жеткіліксіздігі
- асқыну сатысындағы жедел және созылмалы панкреатит
- өт шығару жолдарының бітелуі
- өт қабының және өт арналарының жедел жұқпалы аурулары
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдер

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Құрамында Al^{3+} және ионалмастырғыш шайыр (колестирамин) бар, антацидтер сіңуін төмендетеді.

Гиполипидемиялық дәрілік заттар (әсіресе клофибрат), эстрогендер, неомицин немесе прогестиндер өттің холестеринмен қанығуын арттырады және холестеринді өт конкременттерін ерітетін қасиетін төмендетуі мүмкін.

Циклоспоринмен бір уақытта қолданғанда урсодезоксихол қышқылы оның ішекте сіңуін жоғарылатуы мүмкін.

Урсодезоксихол қышқылы ішу арқылы қолданылатын гипогликемиялық препараттардың әсерін жоғарылатады.

Айрықша нұсқаулар

Жақсы еру үшін тастар өлшемі 15-20 мм аспайтын таза холестеринді болуы керек, өт қабының тастармен толтырылу жартысынан аспауы және өт шығару жолдары өз қызметін толығымен сақтауы керек.

Өт тастарын еріту мақсатында тағайындағанда «бауыр» трансаминазалары және сілтілі фосфатаза (СФ), гамма-глутаминтрансфераза (ГГТ) белсенділігін, билирубин концентрациясын бақылау керек. Холецистографияны алғашқы 3 айда әрбір 4 аптада, ары қарай әрбір 3 айда жүргізу керек. Емдеу тиімділігін бақылауды емнің алғашқы жылы бойы УДЗ (УЗИ) барысында әрбір 6 ай сайын жүргізу керек.

Жоғары көрсеткіштер сақталған жағдайда препаратты тоқтату керек. Конкременттер толық ерігеннен кейін оларды анықтау үшін мөлшері тым кіші конкременттердің қалдығының еруіне ықпал ету үшін, қабылдауды кемі 3 ай бойы жалғастыру ұсынылады.

Егер емді бастағаннан кейін 6-12 ай ішінде конкременттердің бірлі жарымды еруі болмаса емнің тиімділігінің мүмкіндігі аз.

Емдеу барысында визуализацияланбайтын өт қабының байқалуы конкременттердің толық еруінің болмағанының куәсі болып табылады, және емді тоқтату керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе басқа әлеуетті қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Деректер жоқ.

Артық дозалануы

Артық дозалану жағдайлары сипатталмаған. Артық дозалану жағдайында белгісіне қарай ем жүргізеді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

250 мг капсулалар

10 капсуладан баспалы лакталған алюминий фольгадан және поливинилхлоридті үлбірден жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған. 1, 5, 10 пішінді ұяшықты қаптамадан медицинада қолданылуы жөніндегі мемлекеттік және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған пәшкеге салынған.

Сақтау шарттары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде 25 °С- ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

«Канонфарма продакшн» ЖАҚ, Ресей, 141100, Щелково қ-сы, Мәскеу облысы, Заречная к-сі, 105 үй, тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63, www.canonpharma.ru

Тіркеу куәлігінің иесі

«Канонфарма продакшн» ЖАҚ, Ресей Федерациясы

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушыларда препарат сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы: ИП

«Нестеренко Н.А.»,

Қазақстан Республикасы, 050000, Алматы қ-сы, Фурманов к-сі, 128 үй, 16 кеңсе,

тел.: +7 727 2796659, e-mail: ip_n_nesterenko@list.ru