

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гепаксихол, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Гепаксихол, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: урсодезоксихолевая кислота.

Гепаксихол, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 250 мг урсодезоксихолевой кислоты.

Гепаксихол, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг урсодезоксихолевой кислоты.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Гепаксихол, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Гепаксихол, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. Допускается шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Гепаксихол показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет.

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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетки препарата Гепаксихол или с массой тела менее 47 кг, рекомендуется применять урсодезоксихолевую кислоту в капсулах или суспензии.

Режим дозирования

Растворение холестериновых желчных камней

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

Масса тела	Суточная доза
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.

В составе комплексной терапии

Лечение первичного билиарного цирроза

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

В течение первых 3-х 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)	Урсодезоксихолевая кислота			
		Первые 3 месяца лечения			В последующем
		Утро	Полдень	Вечер	Вечер (однократный прием)
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 участиться 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.

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.

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.

Неалкогольный стеатогепатит

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

Муковисцидоз (в составе комплексной терапии) у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет

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 доза (мг/кг массы тела)	Урсодезоксихолевая кислота		
		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

Дети

Режим дозирования для детей от 3 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Детям в возрасте до 3 лет рекомендуется принимать урсодезоксихолевую кислоту в форме суспензии.

Способ применения

Таблетки следует принимать регулярно, не разжевывая, запивая жидкостью.

При необходимости таблетки препарата Урсодезоксихолевая кислота Реневал (500 мг) можно разделить на равные дозы по риске.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к урсодезоксихолевой кислоте, или к другим желчным кислотам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- рентгеноконтрастные (кальцифицированные) камни в желчном пузыре;
- нарушение сократимости желчного пузыря;
- острое воспаление желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- окклюзия 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.

Дети

Неудачная портоэнтеростомия или без восстановления нормального оттока желчи у детей с атрезией желчевыводящих путей.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прием препарата Гепаксихол должен осуществляться под наблюдением врача.

В течение первых 3 месяцев лечения следует контролировать функциональные показатели печени (аспартатаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу 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 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 Гепаксихол 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, а затем постепенно вновь увеличивать, как описано в разделе 4.2.

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 нежелательные реакции.

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

При применении у женщин детородного возраста

Женщины детородного возраста могут принимать препарат, только если они используют надежные средства контрацепции. Рекомендуются 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Колестирамин, колестипол и антациды, содержащие алюминия гидроксид или смектит (алюминия оксид), снижают абсорбцию урсodeзоксихолевой 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 Гепаксхол.

Урсodeзоксихолевая кислота может влиять на поглощение циклоспорина из кишечника. Поэтому у пациентов, одновременно принимающих циклоспорин, необходимо определять концентрацию циклоспорина в крови и в случае необходимости корректировать дозу циклоспорина.

Урсodeзоксихолевая кислота может снижать всасывание ципрофлоксацина.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение урсodeзоксихолевой 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 урсodeзоксихолевая кислота снижает максимальную концентрацию и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» антагониста кальция нитрендипина. В случае одновременного применения нитрендипина и урсodeзоксихолевой 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 урсodeзоксихолевая кислота может индуцировать изоферменты цитохрома P450 (CYP) 3A. Тем не менее, результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что урсodeзоксихолевая кислота не оказывает выраженного индуцирующего влияния на изофермент CYP3A.

Эстрогены, гиполипидемические лекарственные средства, такие как клофибрат, увеличивают секрецию холестерина в печени и могут снижать литолитический эффект урсodeзоксихолевой кислоты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные об использовании урсodeзоксихолевой кислоты у беременных женщин носят

ограниченный характер или отсутствуют. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности на ранней стадии беременности. Во время беременности препарат Гепаксхол не должен применяться, за исключением случаев, когда это явно необходимо.

Лактация

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

Фертильность

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

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Указанные ниже побочные эффекты представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Желудочно-кишечные нарушения

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13.

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5.

Телефон: (+374 10) 23-16-82, 23-08-96, (+ 374 60) 83-00-73

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:
(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а.

Телефон: + 375 (17) 231-85-14

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25.

Телефон: +996 (312) 21-92-78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

Специфическое лечение не требуется, последствия диареи лечатся симптоматически с восстановлением водно-электролитного баланса.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей; средства для лечения заболеваний желчевыводящих путей; желчные кислоты и их производные.

Код АТХ: A05AA02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

Дети

Муковисцидоз (в составе комплексной терапии) у детей в возрасте старше 6 лет

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь урсодезоксихолевая кислота 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.

Распределение

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.

Биотрансформация

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 %.

Под действием кишечных бактерий урсодезоксихолевая кислота частично разрушается с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислот. 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.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) урсодезоксихолевой кислоты составляет от 3,5 до 5,8 дней.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая;

маннитол (E421);

крахмал картофельный;

повидон (К-30);

карбоксиметилкрахмал натрия;

кальция стеарат;

макрогол 4000 (E1521).

Состав оболочки:

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (E464);

титана диоксид (E171);

макрогол 4000 (E1521)]

или готовое пленочное покрытие идентичного состава.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 120 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления в комплекте с крышкой без контроля первого вскрытия из полиэтилена низкого давления. На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Банку затягивают пленкой термоусадочной.

По 1, 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 4, 6, 8 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

1 банку с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

В Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Республика Казахстан

ТОО «Фармагейт-Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Алмалинский район, Проспект Абая, дом 153, кв. 38, почтовый индекс 050000

Тел.: +7 777 788 3809

e-mail: saldibekova@pharmagate.co.uk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гепаксихол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>