

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РЕХОЛ (RENOL)

Склад:

діюча речовина: адеметіонін;

1 таблетка містить 760 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату в дозі, що еквівалентно 400 мг адеметіоніну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; метакрилатний сополімер (тип А);

поліетиленгліколь (макрогол) 6000; титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172); тальк.

Лікарська форма.

Таблетки кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, жовто-коричневого кольору, з гладкою або злегка шерохаватою поверхнею.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Адеметіонін. Код АТХ А16А А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін) – натуральна амінокислота, присутня майже у всіх тканинах і рідких середовищах організму. Адеметіонін головним чином діє як коензим та донор метильної групи у реакціях трансметилування, що є необхідним метаболічним процесом у людей та у тварин. Перенесення метильних груп (трансметилування) також є необхідним метаболічним процесом при будівництві подвійного фосфоліпідного шару у мембранах клітин та сприяє плинності мембран. Адеметіонін здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Процес трансметилування за участю адеметіоніну є ключовим в утворенні нейромедіаторів центральної нервової системи, включаючи катехоламіни (допамін, норадреналін, адреналін), серотонін, мелатонін та гістамін.

Адеметіонін також є попередником в утворенні фізіологічних сульфурованих сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А та інших) у реакціях транссульфурування. Глутатіон, найпотужніший антиоксидант у печінці, відіграє важливу роль у печінковій детоксикації. Адеметіонін підвищує рівень печінкового глутатіону у пацієнтів з ураженням печінки як алкогольного, так і неалкогольного генезу. Фолієва кислота (фолати) та вітамін В₁₂ є необхідними конутрієнтами у процесах метаболізму та відновлення адеметіоніну.

Фармакокінетика.

Абсорбція. У людини після внутрішньовенного введення фармакокінетичний профіль адеметіоніну є біекспоненціальним та складається з фази швидкого вираженого розподілу у тканинах та кінцевої фази елімінації з періодом напіввиведення близько 1,5 години. Абсорбція при внутрішньом'язовому введенні є майже повною (96 %), максимальна плазмова концентрація досягається приблизно через 45 хвилин після застосування. Після внутрішнього застосування кишковорозчинних таблеток адеметіоніну максимальна плазмова концентрація є дозозалежною, становить 0,5–1 мг/л та досягається через 3–5 годин після прийому разової дози від 400 мг до 1000 мг. Плазмова концентрація знижується до початкового значення протягом 24 годин. Біодоступність

після перорального застосування підвищується, якщо адеметіонін застосовувати між прийомами їжі.

Розподіл. Об'єм розподілу становить 0,41 л/кг та 0,44 л/кг для доз адеметіоніну 100 мг та 500 мг відповідно. Зв'язування з білками сироватки крові незначне і становить $\leq 5\%$.

Метаболізм. Реакції, у результаті яких продукується, засвоюється та регенерується адеметіонін, називаються циклом адеметіоніну. На першому етапі цього циклу адеметіонін залежна метилаза використовує адеметіонін як субстрат для продукування S-аденозил-гомоцистеїну, який потім гідролізується до гомоцистеїну та аденозину за допомогою S-аденозил-гомоцистеїн-гідролази. Гомоцистеїн, зі свого боку, піддається зворотній трансформації до метіоніну шляхом перенесення метильної групи від 5-метилтетрагідрофолату. Зрештою, метіонін може бути перетворений в адеметіонін, завершуючи цикл.

Виведення. У радіоізотопних дослідженнях при пероральному застосуванні радіоактивно міченого (метил ^{14}C) адеметіоніну у здорових добровольців виведення із сечею радіоактивної речовини становило $15,5 \pm 1,5\%$ через 48 годин, виведення із фекаліями – $23,5 \pm 3,5\%$ через 72 години, при цьому у стійких пулах залишалось інкорпоровано приблизно 60 % речовини.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки;
- внутрішньопечінковий холестаз у вагітних;
- депресивні синдроми.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B_{12}).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зафіксовано розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому клоніпраміну. Хоча можливість взаємодії припускається, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами (наприклад, клоніпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Слід контролювати рівень аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну.

Оскільки недостатність вітаміну B_{12} та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам із групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмового рівня цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B_{12} та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам із групи ризику рекомендується застосування вітаміну B_{12} та/або фолієвої кислоти (фолатів) згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів (див. розділ «Фармакологічні властивості. Метаболізм»).

Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном.

Опубліковано одне повідомлення про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому клоніпраміну. Хоча можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами (наприклад, клоніпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ефективність застосування адеметіоніну для лікування депресії була продемонстрована в ході короткотривалих клінічних спостережень (3–6 тижнів). Ефективність застосування адеметіоніну тривалістю більше 6 тижнів для лікування депресії невідома. Існує багато способів лікування депресії, тому пацієнти повинні проконсультуватися з лікарем для визначення оптимальної терапії. Пацієнтів слід попередити про необхідність інформування лікаря, якщо під час терапії адеметіоніном симптоми їх захворювання (депресії) не проходять або погіршуються.

Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії.

Були повідомлення про короткотривалу появу або посилення відчуття тривожності у пацієнтів, які приймали адеметіонін. У більшості випадків у перериванні терапії не було необхідності. Іноді відчуття тривожності зникало після зменшення дозування або припинення терапії.

Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну.

Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові.

Печінкова недостатність.

Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки.

Ниркова недостатність.

Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю.

Самогубство/суїцидальні думки.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, суїцидальної поведінки і самогубства (суїцидальних подій). Ризик зберігається до настання ремісії при лікуванні депресії. Суттєвого покращення може не відбутися протягом перших тижнів лікування або протягом кількох тижнів після початкового курсу терапії, тому за пацієнтами з депресією необхідний ретельний нагляд, поки не буде спостерігатися поліпшення стану.

Інші психічні захворювання, при яких призначається даний препарат, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальної поведінки. Крім того, такі захворювання можуть бути пов'язані з важким депресивним розладом. При лікуванні пацієнтів з важким депресивним розладом слід проявляти велику обережність і вживати таких же самих заходів безпеки, як і при лікуванні пацієнтів з іншими психічними захворюваннями.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось жодних побічних реакцій.

У I та II триместрі вагітності лікарський засіб РЕХОЛ слід застосовувати лише після ретельної оцінки лікарем співвідношення користь для вагітної/ризик для плода.

У період годування груддю препарат можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь для матері переважає можливий ризик для немовляти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У деяких пацієнтів протягом терапії лікарським засобом може виникнути запаморочення. У таких випадках слід утриматися від керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами до повного зникнення симптомів, що можуть впливати на швидкість реакції при зазначених видах діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Початкова терапія.

Для перорального (внутрішнього) застосування рекомендована доза становить 10–25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг /добу (2 таблетки), загальна добова доза не повинна перевищувати 1600 мг (4 таблетки). Добову дозу таблеток можна розподілити на 2–3 прийоми.

Підтримуюча терапія.

Застосовувати внутрішньо по 2–4 таблетки на добу (800–1600 мг/добу).

Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально.

Таблетки слід ковтати, не розжовуючи. Таблетки РЕХОЛ вкриті спеціальною оболонкою, що розчиняється тільки у кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі.

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дослідження, що проводили з адеметіоніном, не включали достатню кількість пацієнтів літнього віку (тобто пацієнтів віком від 65 років) для того, щоб можливо було визначити, чи є різниця у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Проте з наявного клінічного досвіду відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами не виявлено. Загалом підбір дози для пацієнтів літнього віку необхідно здійснювати обережно, зазвичай розпочинаючи з найменшої рекомендованої дози, зважаючи на збільшену частоту зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, наявність супутніх патологічних станів та застосування інших лікарських засобів.

Діти.

Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені.

Передозування.

Рідко повідомлялося про випадки передозування адеметіоніном. При передозуванні лікарі повинні звертатися до місцевих токсикологічних центрів. Загалом, рекомендований нагляд за пацієнтом та підтримувальне лікування.

Побічні реакції.

У ході клінічних досліджень адеметіонін застосовували більше 2100 пацієнтів. Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту.

Про нижченаведені побічні реакції повідомлялося із вказаною частотою у ході клінічних досліджень застосування адеметіоніну (n = 2115), а також у спонтанних повідомленнях. Побічні реакції класифіковано за системами органів (згідно з MedDRA) та за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – біль у животі, діарея, нудота; нечасто – сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкові розлади, блювання; рідко – здуття живота, езофагіт.

Загальні розлади: нечасто – астенія, набряк, гіпертермія, озноб; рідко – нездужання.

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість, анафілактоїдні реакції або анафілактичні реакції (наприклад, гіперемія, диспное, бронхоспазм, біль у спині, дискомфорт у грудній клітці, зміна артеріального тиску (артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія) або частоти пульсу (тахікардія, брадикардія)).

Інфекції та інвазії: нечасто – інфекції сечовивідних шляхів.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – артралгія, м'язові судоми.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезії, дисгевзія.

З боку психіки: часто – тривожність, безсоння; нечасто – ажитація, сплутаність свідомості.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – набряк гортані.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – свербіж; нечасто – гіпергідроз, ангіоневротичний набряк, алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання, свербіж, кропив'янка, еритема).

З боку судин: нечасто – припливи, артеріальна гіпотензія, флебіт.

Рідко були повідомлення про суїцидальні думки/поведінку в пацієнтів із депресивними синдромами (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 8 таблеток у блістері; по 1 або 3 блістери у пачці з картону;

По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску.За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33 (юридична адреса та лабораторія фізико-хімічного аналізу та контролю виробництва).

Україна, 93400, Луганська область, м. Сєвєродонецьк, вул. Промислова, буд. 24-в (виробнича дільниця (всі стадії виробничого процесу)).

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном +38 (050) 309-83-54 (цілодобово).