

Состав

действующее вещество: адеметионин;

1 таблетка содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфонату в дозе, эквивалентно 400 мг адеметионина;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая кросповидон; кремния диоксид коллоидный магния стеарат метакрилатный сополимер (тип А); полиэтиленгликоль (макрогол) 6000; титана диоксид (Е 171) железа оксид желтый (Е172) тальк.

Лекарственная форма

Таблетки кишечнорастворимые.

Основные физико-химические свойства: таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, желто-коричневого цвета, с гладкой или слегка шероховатой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на пищеварительную систему и процессы метаболизма. Аминокислоты и их производные. Адеметионин. Код АТХ А16А А02.

Фармакодинамика

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) - натуральная аминокислота, присутствующая почти во всех тканях и жидких средах организма. Адеметионин главным образом действует как коэнзим и донор метильной группы в реакциях трансметилирования, что необходимо метаболическим процессом у людей и у животных. Перенос метильных групп (трансметилирования) также необходимо метаболическим процессом при строительстве двойного фосфолипидного слоя в мембранах клеток и способствует текучести мембран. Адеметионин способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Процесс трансметилирования с участием адеметионина является ключевым в образовании нейромедиаторов центральной нервной системы, включая катехоламины (допамин, норадреналин, адреналин), серотонин, мелатонин и гистамин.

Адеметионин также является предшественником в образовании физиологических сульфурованных соединений (цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А и других) в реакциях трансульфурованья. Глутатион,

мощный антиоксидант в печени, играет важную роль в печеночной детоксикации. Адеметионин повышает уровень печеночного глутатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза. Фолиевая кислота (фолат) и витамин B12 необходимы конутриентами в процессах метаболизма и восстановления адеметионина.

Фармакокинетика

Абсорбция. У человека после введения фармакокинетический профиль адеметионина является биэкспоненциальной и состоит из фазы быстрого выраженного распределения в тканях и конечной фазы элиминации с периодом полувыведения около 1,5 часа. Абсорбция при введении является почти полной (96%), максимальная плазменная концентрация достигается через 45 минут после применения. После приема внутрь кишечно таблеток адеметионина максимальная плазменная концентрация является дозозависимым, составляет 0,5-1 мг/л и достигается через 3-5 ч после приема разовой дозы от 400 мг до 1000 мг. Плазменная концентрация снижается до первоначального значения в течение 24 часов. Биодоступность после перорального применения повышается, если адеметионин применять между приемами пищи.

Распределение. Объем распределения составляет 0,41 л/кг и 0,44 л/кг для доз адеметионина 100 мг и 500 мг соответственно. Связывание с белками плазмы крови незначительное и составляет $\leq 5\%$.

Метаболизм. Реакции, в результате которых производится, усваивается и регенерируется адеметионин, называются циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзалежна метилазы использует адеметионин как субстрат для выработки S-аденозил-гомоцистеина, который затем гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозил-гомоцистеин-гидролазы. Гомоцистеин, со своей стороны, подвергается обратной трансформации в метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В конце концов, метионин может быть превращен в адеметионин, завершая цикл.

Вывод. В радиоизотопных исследованиях при пероральном применении радиоактивно меченого (метил ^{14}C) адеметионина у здоровых добровольцев выведение с мочой радиоактивного вещества составил $15,5 \pm 1,5\%$ через 48 часов, вывода с фекалиями - $23,5 \pm 3,5\%$ через 72 часа, при этом в устойчивых пулах оставалось инкорпорированы примерно 60% вещества.

Показания

- Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и цирроз печени
- внутрипеченочный холестаз у беременных;
- депрессивные синдромы.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу препарата.

Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывают гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B12).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Зафиксировано развитие серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя возможность взаимодействия предполагается, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (например, кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. Раздел «Особенности применения»).

Особенности применения

Следует контролировать уровень аммиака у пациентов с прециротичной или цирротической стадией гипераммониемии, которые применяют таблетки адеметионина.

Поскольку недостаточность витамина B12 и фолиевой кислоты (фолатов) может привести к уменьшению концентрации адеметионина, пациентам из группы риска (анемия, заболевания печени, беременность или возможность развития витаминной недостаточности через другие болезни или способ питания, такой как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменного уровня этих веществ. Если обнаружено недостаточность, рекомендуется лечение витамином B12 и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. В случае невозможности проведения указанных исследований пациентам из группы риска рекомендуется применение витамина B12 и/или фолиевой кислоты (фолатов) в соответствии с инструкциями по применению этих лекарственных средств (см. Раздел «Фармакологические

свойства. Метаболизм»).

Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Сообщалось о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином.

Опубликовано одно сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя возможность взаимодействия предполагается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (например, кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Эффективность применения адеметионина для лечения депрессии была продемонстрирована в ходе краткосрочных клинических наблюдений (3-6 недель). Эффективность применения адеметионина продолжительностью более 6 недель для лечения депрессии неизвестна. Существует много способов лечения депрессии, поэтому пациенты должны проконсультироваться с врачом для определения оптимальной терапии. Пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время терапии адеметионином симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или ухудшаются.

Пациенты с депрессией обычно находятся в группе повышенного риска совершения суицида или других серьезных поступков, поэтому нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении адеметионином с целью контроля эффективности лечения симптомов депрессии.

Были сообщения о кратковременную появление или усиление чувство тревоги у пациентов, принимавших адеметионин. В большинстве случаев в прерывании терапии не было необходимости. Иногда чувство тревоги исчезало после уменьшения дозы или прекращения терапии.

Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина.

Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, принимающих адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

Печеночная недостаточность.

Фармакокинетические характеристики не отличаются у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим заболеванием печени.

Почечная недостаточность.

Существуют ограниченные клинические данные по применению адеметионина пациентам с почечной недостаточностью. Таким пациентам адеметионин следует применять с осторожностью.

Самоубийство/суицидальные мысли.

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, суицидального поведения и самоубийства (суицидальных происшествий). Риск сохраняется до наступления ремиссии при лечении депрессии. Существенного улучшения может не произойти в течение первых недель лечения или в течение нескольких недель после начального курса терапии, поэтому за пациентами с депрессией необходимо тщательное наблюдение, пока не будет наблюдаться улучшение состояния.

Другие психические заболевания, при которых назначается данный препарат, также могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, такие заболевания могут быть связаны с тяжелым депрессивным расстройством. При лечении пациентов с тяжелым депрессивным расстройством следует проявлять большую осторожность и принимать таких же мер безопасности, как и при лечении пациентов с другими психическими заболеваниями.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

У некоторых пациентов во время терапии лекарственным средством может возникнуть головокружение. В таких случаях следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут влиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Применение в период беременности или кормления грудью

В ходе клинических исследований у женщин, которых лечили адеметионином в III триместре беременности, не наблюдалось никаких побочных реакций.

В I и II триместре беременности препарат РЕХОЛ следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения польза для беременной/риск для

плода.

В период кормления грудью препарат можно применять только тогда, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для младенца.

Способ применения и дозы

Начальная терапия.

Для перорального (внутреннего) применения рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Начальная доза составляет 800 мг/сут (2 таблетки), общая суточная доза не должна превышать 1600 мг (4 таблетки). Суточную дозу таблеток можно разделить на 2-3 приема.

Поддерживающая терапия.

Применять внутрь по 2-4 таблетки в сутки (800-1600 мг/сут).

Длительность терапии зависит от тяжести течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Таблетки следует глотать, не разжевывая. Таблетки РЕХОЛ покрыты специальной оболочкой, которая растворяется только в кишечнике, благодаря чему адеметионин высвобождается в двенадцатиперстной кишке. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует применять между приемами пищи.

Пациенты пожилого возраста.

Клинические исследования, проводили с адеметионином, не включали достаточное количество пациентов пожилого возраста (то есть пациентов в возрасте от 65 лет) для того, чтобы можно было определить, есть ли разница в ответе на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами. Однако из имеющегося клинического опыта различий в реакциях на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами не выявлено. В общем подбор дозы для пациентов пожилого возраста необходимо проводить осторожно, обычно начиная с минимальной рекомендованной дозы, учитывая увеличенную частоту снижения печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение лекарственных средств.

Дети

Безопасность и эффективность применения адеметионина детям не установлены.

Передозировка

Редко сообщалось о случаях передозировки адеметионином. При передозировке врачи должны обращаться в местные токсикологических центров. В общем, рекомендуется наблюдение за пациентом и поддерживающее лечение.

Побочные реакции

В ходе клинических исследований адеметионин применяли более 2100 пациентов. Чаще всего при лечении адеметионином сообщалось о головной боли, диарею и тошноту.

О следующие побочные реакции сообщалось с указанием частотой в ходе клинических исследований применения адеметионина ($n = 2115$), а также в спонтанных сообщениях. Побочные реакции классифицированы по системам органов (согласно MedDRA) и по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - боль в животе, диарея, тошнота нечасто - сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечный боль, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота редко - вздутие живота, эзофагит.

Общие нарушения: нечасто - астения, отек, гипертермия, озноб; редко - недомогание.

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность, анафилактоидные реакции или анафилактические реакции (например, гиперемия, одышка, бронхоспазм, боль в спине, дискомфорт в грудной клетке, изменение артериального давления (артериальная гипотензия, артериальная гипертензия) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия)).

Инфекции и инвазии: нечасто - инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нечасто - артралгия, мышечные судороги.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение, парестезии, дисгевзия.

Со стороны психики: часто - тревожность, бессонница нечасто - ажитация, спутанность сознания.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
нечасто - отек гортани.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - зуд нечасто - гипергидроз, ангионевротический отек, аллергические кожные реакции (например, сыпь, зуд, крапивница, эритема).

Со стороны сосудов: нечасто - приливы, артериальная гипотензия, флебит.

Редко сообщалось о суицидальных мыслях/поведении у пациентов с депрессивными синдромами (см. Раздел «Особенности применения»).

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 8 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО НПФ «МИКРОХИМ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 93000, Луганская обл., Г.. Рубежное, ул. Ленина, д. 33.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).