

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

Ремаксолин, 133 мг + 50 мг + 17 мг + 352 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующие вещества: инозин+метионин+никотинамид+янтарная кислота.

Каждая таблетка содержит 133 мг инозина, 50 мг метионина, 17 мг никотинамида, 352 мг янтарной кислоты.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель желтый «солнечный закат» (E110), натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета; на поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

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

Препарат Ремаксолин показан к применению у взрослых с 18 лет для терапии:

- синдрома внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени (алкогольная болезнь печени, токсическое поражение печени, фиброз и склероз печени, жировая дегенерация печени, хронический гепатит);
- других нарушений функции печени вследствие острого или хронического ее повреждения (токсические, алкогольные, вирусные, лекарственные гепатиты).

**4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования

Препарат принимают по 2 таблетки 1 раз в день в течение 10 дней.

Особые группы пациентов*Лица пожилого возраста*

Исследования среди пациентов пожилого возраста не проводились. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата такими пациентами.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Исследования среди пациентов с нарушением функции почек не проводились. У пациентов с нарушением функции почек изменение режима дозирования не требуется.

## Дети

Безопасность и эффективность препарата Ремаксалин у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

## Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует принимать после еды, не разжёвывая, запивая водой (100 мл).

## **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к инозину и/или метионину, и/или никотинамиду, и/или янтарной кислоте, и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

## **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Препарат Ремаксалин следует применять с осторожностью при нефролитиазе, подагре, гиперурикемии.

## Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 0,11 мг красителя желтого «солнечный закат» (E110) в 1 таблетке, который может вызвать аллергические реакции и может оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

## **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования взаимодействия не проводились.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Беременность

Данные о применении инозина, метионина, никотинамида и янтарной кислоты у беременных женщин отсутствуют. Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или косвенных вредных эффектов (см. раздел 5.3). Не следует применять препарат Ремаксалин во время беременности.

### Лактация

В период лечения препаратом Ремаксалин грудное вскармливание следует прекратить.

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

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами специально не изучалось.

При развитии нежелательной реакции (головокружение), необходимо отказаться от работы с точными механизмами, управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

## **4.8. Нежелательные реакции**

## Резюме профиля безопасности

Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении препарата Ремаксолин по 2 таблетки 1 раз в день в течение 10 дней получены из сравнительного рандомизированного клинического исследования RХА-II-III-Chol-2022 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени.

Возможно повышение уровня мочевой кислоты в крови при применении инозина. Для снижения риска повышения уровня мочевой кислоты в крови препарат Ремаксолин следует применять с осторожностью при нефролитиазе, подагре, гиперурикемии (см. раздел 4.4).

## Табличное резюме нежелательных реакций

Классификация частоты встречаемости определяется следующим образом: 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). Нежелательные реакции представлены в таблице 1 в соответствии с системно-органным классом.

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, применявших препарат Ремаксолин в исследовании RХА-II-III-Chol-2022, n = 130.

| Системно-органный класс                         | Частота развития нежелательных реакций | Нежелательные реакции           |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | часто                                  | диарея                          |
| Нарушения со стороны нервной системы            | часто                                  | головокружение<br>головная боль |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей    | нечасто                                | зуд<br>сыпь                     |
| Общие нарушения и реакции в месте введения      | нечасто                                | астения                         |

## Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220045, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13, (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.ndda.kz>

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) 21-92-88, «горячая линия» 0-800-800-26-26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.dlsmi.kg/>

#### **4.9. Передозировка**

Сведения о передозировке препарата отсутствуют.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей; средства для лечения заболеваний печени, липотропные средства.

Код АТХ: A05BA

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Фармакологические эффекты препарата Ремаксолин обусловлены комплексным действием действующих веществ, входящих в его состав. Под действием препарата улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргов, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты, снижается активность экскреторных ферментов гепатоцитов – щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы.

Янтарная кислота способна корректировать явления митохондриальной дисфункции, поддерживая активность сукцинатдегидрогеназы и увеличивая продукцию макроэргов.

Метионин в печени превращается в активную форму – S-аденозил-L-метионин (адеметионин), который принимает участие в важных биохимических реакциях: трансметилировании, транссульфурировании, трансаминировании. В реакциях трансметилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран,

нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфурирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима А (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки). После декарбоксилирования участвует в реакциях аминопропилирования, как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом, что уменьшает риск фиброзирования.

Инозин способен взаимодействовать с аденозиновыми A2a- и A3-рецепторами с их последующей активацией, что приводит к уменьшению повреждения гепатоцитов гипоксией и свободными жирными кислотами.

Никотинамид играет роль кофермента НАД-зависимых ферментных систем, акцептора и переносчика протонов в электронтранспортной цепи, тем самым косвенно стимулируя процессы клеточного дыхания, энергопродукции, клеточной регенерации, биосинтеза и обмена белков, углеводов и липидов.

#### Клиническая эффективность и безопасность

В многоцентровое сравнительное рандомизированное двухэтапное исследование по подбору оптимального режима дозирования и оценке безопасности и эффективности препарата Ремаксолин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, в сравнении с препаратом РЕМАКСОЛ, раствор для инфузий, у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени были включены 328 пациентов с жировой дегенерацией печени, хроническим гепатитом, алкогольной болезнью печени, токсическим поражением печени, фиброзом печени; у части пациентов было отмечено более одного диагноза. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, ответивших на терапию, по показателям функционального состояния печени в динамике лабораторных показателей. Ответ на терапию определялся клинически значимым снижением уровня ГГТП не менее чем на 40% от исходного, и/или снижением уровня ЩФ не менее чем на 30% от исходного и/или снижением уровня общего билирубина не менее чем на 30% от исходного к концу терапевтического курса (на 11 день исследования).

Основную популяцию для анализа составили 296 пациентов. Доля пациентов, ответивших на терапию, в группе принимавших Ремаксолин составила 66%, в группе получавших внутривенно РЕМАКСОЛ, раствор – 73%, различие между группами по долям пациентов, ответивших на терапию, было статистически незначимым. Таким образом, был сделан вывод о меньшей эффективности препарата Ремаксолин в дозе по 2 таблетки внутрь 1 раз в день в течение 10 дней у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени в сравнении с препаратом РЕМАКСОЛ, раствор, по 400 мл 1 раз в день в течение 10 дней.

В группе контроля (Плацебо) доля пациентов, ответивших на терапию по показателям функционального состояния печени составила 42%, что было статистически значимо меньше, чем в группе препарата Ремаксолин – 66% ( $p=0,003$ ). Таким образом, препарат Ремаксолин в дозе по 2 таблетки внутрь 1 раз в день в течение 10 дней, подтвердил свою эффективность в сравнении с Плацебо для пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

Таблетки покрыты кишечнорастворимой оболочкой, благодаря чему действующие вещества препарата высвобождаются в кишечнике.

После перорального приема 2-х таблеток препарата Ремаксалин действующие вещества быстро всасываются в кишечнике, концентрации в крови достигают предела количественного определения уже через 30 мин. Максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) *янтарной кислоты* составляет 0,42 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>) – 30 мин. C<sub>max</sub> *метионина* в плазме крови составляет около 3 мкг/мл и достигается через 9-11 ч (T<sub>max</sub>). C<sub>max</sub> *инозина* составляет 0,14 мкг/мл и достигается через 2 ч (T<sub>max</sub>). C<sub>max</sub> *никотинамида* в плазме крови составляет 55,7 нг/мл и достигается через 3,5-4 ч (T<sub>max</sub>).

#### Распределение, биотрансформация и элиминация

Действующие вещества быстро всасываются в кишечнике и почти полностью метаболизируются в печени.

*Инозин* метаболизируется в печени с образованием инозинмонофосфата с последующим его окислением до мочевой кислоты.

*Метионин* в печени превращается под действием фермента метионинаденозилтрансферазы в адеметионин, который участвует в биохимических реакциях: транسمетилировании, транссульфурировании, трансаминировании.

*Никотинамид* метаболизируется в печени с образованием N-метилникотинамида.

*Янтарная кислота* метаболизируется в цикле Кребса до конечных продуктов – двуокиси углерода и воды.

При ежедневном применении кумуляции не наблюдается.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Проведенные доклинические исследования фармакологической безопасности показали отсутствие нежелательных фармакодинамических эффектов препарата Ремаксалин со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной и мочевыделительной систем, а также системы крови и основных видов обмена веществ в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше. Проведенное исследование токсичности при однократном внутрижелудочном введении препарата экспериментальным беспородным крысам обоих полов показало, что препарат Ремаксалин можно отнести к 4 классу малотоксичных соединений по классификации Hodge и Sterner (полулетальная доза (ЛД<sub>50</sub>) в диапазоне 500 – 5000 мг/кг) или к 5 классу токсичности по классификации GHS (ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг).

Внутрижелудочное введение препарата Ремаксалин в дозе до 2000 мг/кг кроликам обоих полов в исследовании токсичности при однократном введении не вызвало изменений поведения и общего состояния животных. Летальность отсутствовала. Морфологические изменения внутренних органов и головного мозга у опытных животных отсутствовали.

При экспериментальном изучении препарат не оказывал эмбриотоксического действия, не влиял на репродуктивную функцию экспериментальных животных, не проявлял сенсibilизирующих и иммунотоксических свойств, не проявлял генотоксических свойств.

Введение препарата экспериментальным животным не сопровождалось местно-раздражающим действием и не вызывало аллергических реакций.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

крахмал кукурузный прежелатинизированный



повидон К 30  
целлюлоза микрокристаллическая тип 101  
целлюлоза микрокристаллическая тип 102  
кальция стеарат  
гипромеллоза  
полисорбат 80  
Кишечнорастворимая оболочка  
метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1]  
тальк  
титана диоксид (Е 171)  
кремния диоксид коллоидный  
натрия гидрокарбонат  
натрия лаурилсульфат  
желтый «солнечный закат» (Е110)  
железа оксид желтый (Е172)  
триэтилцитрат

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от света, при температуре не выше 30°C.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из плёнки двухслойной полимерной поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой для упаковки.

По 2 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) в пачке из картона. Для контроля первого вскрытия боковые клапаны пачки могут быть заклеены этикетками.

## **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

ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»(ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)

192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А.

Телефон: +7 (812) 448-22-22

Электронная почта: info@polysan.ru

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»(ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)

192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А.Тел.: +7 (812) 448-22-22

Адрес электронной почты: safety@polysan.ru

Республика Беларусь

ООО «ПромоСолюшн»

Адрес: 220007, г. Минск, ул. Могилевская, д. 39А, БЦ Время, оф. 210

Тел.: + 375 29 158 53 05

Адрес электронной почты: info@promosolution.by

Республика Казахстан

ТОО «REGICOM»

Адрес: 050046, г. Алматы, пр. Абылай хана, д. 122/64, кв. 12

Тел.: +7 (705) 132-78-51; +7 (727) 261-22-15

Адрес электронной почты: safety@regicompany.com

Кыргызская Республика

ИП Ни Евгения Владимировна

Адрес: 720031, г. Бишкек, ул. Найманбаева, д. 11

Тел.: + 996 779 325498

Адрес электронной почты: ni.evgeniya@bk.ru

## **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ремаксолин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):

[https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)