

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

Самеликс, 400 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждый флакон содержит: адеметионина 1,4-бутандисульфонат 760,0 мг, в пересчете на адеметионин 400,0 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидроксида раствор (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Ллиофилизат: Пористая масса от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: Прозрачная жидкость от бесцветного до желтоватого цвета с характерным запахом.

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

Препарат Самеликс применяется у взрослых старше 18 лет:

- Внутривенный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях:
 - жировая дистрофия печени;
 - хронический гепатит;
 - токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы);
 - хронический бескаменный холецистит;
 - холангит;
 - цирроз печени;
 - энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.);
- Внутривенный холестаз у беременных;
- Симптомы депрессии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная терапия

Рекомендуемая доза составляет 5 – 12 мг/кг/сутки внутривенно или внутримышечно.

Депрессия

От 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1 – 2 флакона в сутки) в течение 15 – 20 дней.

Внутрипеченочный холестаз

От 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1 – 2 флакона в сутки) в течение 2-х недель.

При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата Самеликс в виде таблеток в дозе 800 – 1600 мг/сутки на протяжении 2 – 4 недель. Терапия препаратом Самеликс может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Самеликс в виде таблеток или сразу с применения препарата Самеликс в виде таблеток.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клинический опыт применения адеметионина не выявил каких-либо различий в его эффективности у пациентов пожилого возраста и пациентов более молодого возраста. Однако, учитывая высокую вероятность имеющихся нарушений функции печени, почек или сердца, другой сопутствующей патологии или одновременной терапии с другими лекарственными средствами, дозу препарата Самеликс® пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

Пациенты с нарушением функции почек

Имеются ограниченные клинические данные о применении адеметионина у пациентов с почечной недостаточностью, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Самеликс у таких пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

Параметры фармакокинетики адеметионина сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Дети

Применение препарата Самеликс у детей противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

Перед применением лиофилизат для внутримышечного и внутривенного введения следует растворить с использованием прилагаемого растворителя. Остаток препарата должен быть утилизирован. Соответствующую дозу препарата для внутривенного введения далее следует растворить в 250 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы и ввести медленно в течение 1-2 часов.

Препарат нельзя смешивать со щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция.

В случае если лиофилизат имеет цвет, отличный от практически белого до белого с желтоватым оттенком (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Самеликс® использовать не рекомендуется.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин-бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина В12 (цианокобаламин));
- возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен)
- биполярные расстройства.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Беременность (I триместр) и период грудного вскармливания (применение возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка);
- Одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан (см. раздел 4.5);
- Пожилой возраст;
- Почечная недостаточность.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 400 мг, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, и следует с осторожностью назначать адеметионин вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также травами и препаратами, содержащими триптофан.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение адеметионина у беременных в I триместре беременности возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Применение адеметионина в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

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

При применении препарата Самеликс может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами во время применения препарата до тех пор, пока у пациента не возникнет уверенность, что терапия не влияет на способность заниматься подобного вида деятельностью.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Среди наиболее частых побочных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием более 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота, диарея. Ниже приведены данные о побочных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n=1922) и при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения).

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно)*.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности* Анафилактоидные* или анафилактические реакции (в том числе гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, изменение артериального давления (артериальная гипотензия, артериальная гипертензия) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия))*
Психические нарушения	Часто	Тревога, бессонница
	Нечасто	Ажитация, спутанность сознания.
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезии, дисгевзия*
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«Приливы», артериальная гипотензия, флебит.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек гортани*
	Часто	Боль в животе, диарея, тошнота.

Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота.
	Редко	Вздутие живота, эзофагит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожный зуд
	Нечасто	Повышенное потоотделение, ангионевротический отек*, кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)*.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, мышечные спазмы
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Астения, отек, лихорадка, озноб*.
	Редко	Недомогание.

* - нежелательные эффекты, выявленные при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения), не наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были отнесены к числу нежелательных эффектов с частотой встречаемости «нечасто» на основании того, что верхний предел 95 % доверительного интервала оценки встречаемости не превышает $3/X$, где $X=1922$ (общее количество субъектов, наблюдаемых в клинических исследованиях).

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, строение 1

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка препарата Самеликс маловероятна.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ; аминокислоты и их производные.

Код АТХ: A16AA02.

Механизм действия

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами.

Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге. Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, 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 выполняет энергетический потенциал клетки). Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. 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. Оказывает холестерическое действие. Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сами сульфатированные желчные кислоты дополнительно защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазае). У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т. ч. концентрации прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз и др. Холеретический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Показана эффективность при гепатопатиях, обусловленных различными гепатотоксичными препаратами. Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение 2 недель лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность при парентеральном введении – 96%, концентрация в плазме достигает максимальных значений через 45 минут.

Распределение

Связь с белками плазмы крови — незначительная, составляет < 5%. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости.

Биотрансформация

Метаболизируется в печени. Процесс образования, расходования и повторного образования адеметионина называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионин зависимые метилазы используют адеметионин в качестве субстрата для продукции S-аденозилгомоцистеина, который затем гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозилгомоцистеин гидралазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В итоге, метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 1,5 ч. Выводится почками.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав растворителя:

L-лизина моногидрат

Натрия гидроксида раствор

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Храните при температуре не выше 25 °C в упаковке производителя.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат: по 760 мг во флаконы бесцветного стекла, укупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми или пробками резиновыми, обкатанные колпачками алюминиевыми.

Растворитель: по 5 мл в ампулы бесцветного стекла вместимостью 5 мл.

На ампулу нанесено кольцо или точка излома.

Контурную ячейковую упаковку из ПВХ, в которую помещены по 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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 «Кронофарм»

109235, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, 1-я Курьяновская ул., д. 34, стр. 1

Тел.: +7 495 136-26-40

Электронная почта: info@kronopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

8 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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