

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

Адеметионин ПСК, 400 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионина 1,4-бутандисульфонат (эквивалентно катиону адеметионина)

Каждый флакон содержит адеметионина 1,4-бутандисульфоната 760 мг (в пересчете на адеметионин 400 мг)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидроксид (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

От почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета плотный нераскрошенный ллиофилизат без посторонних включений.

Восстановленный раствор

Прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета без видимого осадка.

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

Адеметионин ПСК показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Показания к применению:

- внутрипеченочный 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 (в т.ч. алкогольная);
 - внутрипеченочный холестаз у беременных;
 - симптомы депрессии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная терапия:

Рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сут 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 Адеметионин ПСК в виде таблеток в дозе 800-1600 мг/сутки на протяжении 2-4 недель.

Терапия препаратом Адеметионин ПСК может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Адеметионин ПСК в виде таблеток или сразу с применения препарата Адеметионин ПСК 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 Адеметионин ПСК 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 Адеметионин ПСК 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 Адеметионин ПСК 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.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к адеметионину или к 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 цианокобаламина);

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.

Особые указания

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется применять его перед сном.

При применении препарата Адеметионин ПСК пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин.

У пациентов с депрессией имеется повышенный риск суицида и других серьезных нежелательных явлений, поэтому во время лечения адеметионином такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для оценки и лечения симптомов депрессии. Пациенты должны информировать врача в случае, если отмечающиеся у них симптомы депрессии не уменьшаются или усугубляются при терапии адеметионином.

Также имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требуется, в нескольких случаях тревога исчезала после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты может снизить содержание адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, при беременности или вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев), следует контролировать содержание витаминов в плазме крови. Если недостаточность обнаружена, рекомендован прием цианокобаламина и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременный прием с адеметионином.

При иммунологическом анализе применение адеметионина может способствовать ложному определению показателя высокого содержания гомоцистеина в крови.

Для пациентов, принимающих адеметионин, рекомендовано использовать неиммунологические методы анализа для определения содержания гомоцистеина.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон (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 последнем триместре беременности не вызывало нежелательных реакций. Применение адеметионина в первом триместре беременности допускается, если потенциальная польза для женщины превышает возможный риск для плода.

Лактация

Адеметионин следует применять в период грудного вскармливания в случаях, когда потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

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

У некоторых пациентов при приеме адеметионина может возникнуть головокружение. Не рекомендуется водить автомобиль 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 профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нижеперечисленные нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой встречаемости. Частотные категории определены в соответствии с обозначениями MedDRA (Медицинского словаря терминов регуляторной деятельности):

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 ($< 1/10\ 000$).

Система органов	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 Парестезия Дисгевзия*
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	"Приливы" Артериальная гипотензия Флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек гортани*
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Боль в животе Диарея Тошнота
	Нечасто	Сухость во рту Диспепсия Метеоризм Желудочно-кишечная боль Желудочно-кишечное кровотечение Желудочно-кишечные расстройства Рвота Эзофагит
	Редко	Вздутие живота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожный зуд
	Нечасто	Повышенное потоотделение Ангioneвротический отек* Кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия Мышечные спазмы
	Часто	Астения
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Отек Лихорадка Озноб* Реакции в месте введения* Некроз кожи в месте введения*
	Редко	Недомогание

* - нежелательные эффекты, выявленные при постмаркетинговом применении адеметионина (встречались чаще в "спонтанных" сообщениях), 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 препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

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

Факс: + 375 (17) 242 00 29

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

Сайт: <http://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

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg>

Республика Армения

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

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

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

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Передозировка препарата Адеметионин ПСК маловероятна. 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 восполняет 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 холеретическое действие. Адеметионин нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящие пути. Эффективен при внутридольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). 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 холестазах).

Фармакодинамические эффекты

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 $\leq 5\%$. 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 адеметионинзависимые метилазы используют адеметионин в качестве субстрата для продукции S-аденозилгомоцистеина, который затем гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозилгомоцистеингидралазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метальной 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

Лиофилизат

Не применимо

Растворитель

L-лизина моногидрат

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 760 мг лиофилизата во флаконы вместимостью 13,5 мл из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренные пробкой для лиофилизации из бромбутилкаучука и обкатанные алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 5 мл растворителя во флаконы вместимостью 13,5 мл из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренные пробкой из бромбутилкаучука и обкатанные алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 5 флаконов с лиофилизатом и 5 флаконов с растворителем вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Картонная пачка может быть снабжена этикеткой контроля первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, д. 51, 4 этаж, оф. 54

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia»

050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, д. 70

Телефон: +7 (702) 822 50 01

Электронная почта: primeasiallckz@gmail.com

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)**

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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