

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждый флакон содержит 760,0 мг адеметионина (в пересчете на адеметионин-ион – 400,0 мг).

Каждый мл восстановленного раствора содержит адеметионин-иона 80 мг.

Растворитель L-лизин 68,5 мг/мл

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Пористая масса белого или почти белого цвета.

Восстановленный раствор

Прозрачная бесцветная или от светло-желтого до желтого цвета жидкость.

Растворитель L-лизин 68,5 мг/мл

Прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Адеметионин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

- Внутривенного холестаза 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 том числе ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.)
- Внутрипеченочного холестаза у беременных
- Симптомов депрессии

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная терапия

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

Внутрипеченочный холестаз

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

Депрессия

От 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1–2 флакона в сутки) в течение 15–20 дней. При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата в виде таблеток в дозе 800–1600 мг/сутки на протяжении 2–4 недель.

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 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 у таких пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

Параметры фармакокинетики препарата сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с

хроническими заболеваниями печени.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Адеметионин у детей и подростков до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

Препарат Адеметионин при внутривенном применении вводят очень медленно.

Терапия препаратом может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением адеметионина в форме таблеток.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к адеметионину и/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)
- Биполярные расстройства

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью применять препарат Адеметионин при следующих состояниях:

- Беременность (I триместр)
- Период грудного вскармливания
- 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

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется применять его перед сном. При применении препарата Адеметионин пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль концентрации азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять концентрацию мочевины и креатинина в плазме крови.

Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, получающих

адеметионин.

У пациентов с депрессией имеется повышенный риск суицида и других серьезных нежелательных реакций, 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, получающих 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 концентрацию адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, при беременности или с вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев), следует контролировать концентрацию 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 высокой концентрации гомоцистеина в крови.

Для пациентов, получающих адеметионин, рекомендовано использовать неиммунологические методы анализа для определения концентрации гомоцистеина.

Вспомогательные вещества

Препарат Адеметионин содержит натрий. Данный препарат содержит 6,61 мг натрия в одном флаконе (менее 1 ммоль), 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

препарата Адеметионин у беременных в I триместре возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

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

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

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

У некоторых пациентов при применении препарата Адеметионин может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами во время применения препарата до тех пор, пока пациент не будет уверен, что терапия не влияет на способность заниматься подобного рода деятельностью.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях адеметионина наиболее часто наблюдались такие нежелательные реакции, как головная боль, тошнота и диарея.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии адеметионином, распределены по системно-органным классам и перечислены ниже в таблице 1 с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: 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).

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении адеметионина

Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>		
	инфекции мочевыводящих путей	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		
	реакции гиперчувствительности	
	анафилактические или анафилактоидные 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))	
<i>Психические нарушения</i>		
тревога	ажитация	
бессонница	спутанность сознания	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
головная боль	головокружение	
	парестезия	
	дисгевзия	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
	«приливы»	
	артериальная гипотензия	
	флебит	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
	отек гортани	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
боль в животе	сухость во рту	вздутие живота
диарея	диспепсия	эзофагит
тошнота	метеоризм	
	боль в области желудка и кишечника	
	желудочно-кишечное кровотечение	
	желудочно-кишечные расстройства	
	рвота	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
кожный зуд	повышенное потоотделение	
	ангионевротический отек	
	кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
	артралгия	
	мышечные спазмы	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
	астения	недомогание
	отек	
	лихорадка	
	озноб	
	реакции в месте введения	
	некроз кожи в месте введения	

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 сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: + 375 17 231 85 14

Факс: + 375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. академика

Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: + 374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Передозировка препаратом Адеметионин 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.

Фармакодинамические эффекты

Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация препарата 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 транссульфатирования адеметионин является предшественником цистеина,

таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (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 желчевыводящую систему. Эффективен при внутрипеченочном (внутридольковом и междольковом) 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 холестазе). У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе 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 гепатотоксическими препаратами. Назначение пациентам с опиоидной наркоманией, сопровождающейся поражением печени, приводит к регрессии клинических проявлений абстиненции, улучшению функционального состояния печени и процессов микросомального окисления. 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 адеметионинзависимые метилазы используют адеметионин в качестве субстрата для продукции S-аденозилгомоцистеина, который затем гидролизруется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозилгомоцистеингидралазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метильной группы от 5-метил-тетрагидрофолата. В итоге метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Элиминация

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Вспомогательные вещества отсутствуют.

Растворитель L-лизин 68,5 мг/мл

L-лизина моногидрат

1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Восстановленный раствор

После восстановления раствора следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 760 мг лиофилизата во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл, герметично закупоренные бромо-бутиловыми резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

Растворитель: по 5 мл в ампулы с насечкой, кольцом излома или точкой излома из бесцветного нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы из бесцветного медицинского стекла 1-го гидролитического класса.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной без покрытия.

По 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в контурной ячейковой упаковке помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают листок-вкладыш.

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

Лиофилизат нужно растворять в специально прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Остаток препарата должен быть утилизирован.

Восстановленный раствор

Прозрачная бесцветная или от светло-желтого до желтого цвета жидкость.

В случае если лиофилизат имеет цвет, отличный от белого до почти белого (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), применять препарат Адеметионин не рекомендуется.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Биохимик»

Адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения:

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru,
document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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