

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

Адеметионин-Ферейн<sup>®</sup>, 400 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: адеметионин.

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

Вспомогательные 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**

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Ллиофилизат

Сухая пористая масса белого или почти белого цвета.

Растворитель

Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

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

Препарат Адеметионин-Ферейн<sup>®</sup> показан к применению у взрослых в возрасте от 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.).

- Внутрипеченочный 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 адеметионина в виде таблеток в дозе 800–1600 мг/сутки на протяжении 2–4 недель.

Терапия препаратом Адеметионин-Ферейн® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением адеметионина в виде таблеток или сразу с применения адеметионина 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-Ферейн® 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-Ферейн® 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-Ферейн® у детей противопоказано (эффективность и

безопасность не установлены).

#### Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

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

#### **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 гипергомоцистинемию (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 принимать его перед сном. При применении препарата Адеметионин-Ферейн® 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. Один флакон препарата Адеметионин-Ферейн® лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 400 мг/5 мл содержит 6,61 мг натрия, что эквивалентно количеству натрия в 16,8 мг поваренной соли и составляет 0,3 % рекомендуемой максимальной суточной дозы потребления натрия для взрослого.

#### Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 флаконе, 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-Ферейн® у беременных в I триместре возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

#### Лактация

Применение препарата Адеметионин-Ферейн® 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**

У некоторых пациентов при приеме препарата Адеметионин-Ферейн® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется водить автомобиль и работать с механизмами во время приема 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 более 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены данные о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n=1922) и при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения). Все реакции распределены по системам органов и частоте развития: 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 ( $< 1/10000$ ).

| Система органов                              | Частота | Нежелательные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                    | Нечасто | Инфекции мочевыводящих путей                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | Нечасто | Реакции гиперчувствительности*<br>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, |

| Система органов                                                                       | Частота |                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Психические нарушения</i>                                                          | Часто   | Тревога<br>Бессонница                                                                                                                                          |
|                                                                                       | Нечасто | Ажитация<br>Спутанность сознания                                                                                                                               |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                                           | Часто   | Головная боль                                                                                                                                                  |
|                                                                                       | Нечасто | Головокружение<br>Парестезия<br>Дисгевзия*                                                                                                                     |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                   | Нечасто | «Приливы»<br>Артериальная гипотензия<br>Флебит                                                                                                                 |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | Нечасто | Отек гортани*                                                                                                                                                  |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                                   | Часто   | Боль в животе<br>Диарея<br>Тошнота                                                                                                                             |
|                                                                                       | Нечасто | Сухость во рту<br>Диспепсия<br>Метеоризм<br>Желудочно-кишечная боль<br>Желудочно-кишечное кровотечение<br>Желудочно-кишечные расстройства<br>Рвота<br>Эзофагит |
|                                                                                       | Редко   | Вздутие живота                                                                                                                                                 |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                                   | Часто   | Кожный зуд                                                                                                                                                     |
|                                                                                       | Нечасто | Повышенное потоотделение<br>Ангioneвротический отек*<br>Кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)*                       |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и</i>                                     | Нечасто | Артралгия<br>Мышечные спазмы                                                                                                                                   |

| Система органов                               | Частота |                                                                                           |
|-----------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| соединительной ткани                          |         |                                                                                           |
| Общие нарушения и реакции<br>в месте введения | Часто   | Астения                                                                                   |
|                                               | Нечасто | Отек<br>Лихорадка<br>Озноб*<br>Реакция в месте введения*<br>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. 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

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/>

#### **4.9. Передозировка**

Передозировка препаратом Адеметионин-Ферейн® 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 и фармакодинамические эффекты

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: транسمетилировании, транссульфурировании, трансаминировании. В реакциях транسمетилирования 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 несульфатированных 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 гепатотоксическими 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 препарата 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-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

Вспомогательные вещества отсутствуют.

#### Растворитель

L-лизина моногидрат

Натрия гидроксида раствор 1 М (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)**

2 года.

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

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

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

##### Лиофилизат

По 400 мг действующего вещества в пересчете на адеметионин-ион во флаконы из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные пробками из бромбутиловой резины, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными с пластиковыми дисками.

##### Растворитель для препарата Адеметионин-Ферейн®

По 5 мл растворителя в ампулы из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса.

По 5 флаконов с лиофилизатом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 5 ампул с растворителем помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 5 флаконов с лиофилизатом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, или гибкой упаковки в рулонах на основе алюминиевой фольги, или материала упаковочного комбинированного на бумажной основе.

По 5 ампул с растворителем помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, или гибкой упаковки в рулонах на основе алюминиевой фольги, или материала упаковочного комбинированного на бумажной основе.

1 контурную ячейковую упаковку с лиофилизатом и 1 контурную ячейковую упаковку 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**

Перед применением лиофилизат для внутримышечного и внутривенного введения следует растворить с использованием прилагаемого растворителя. 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. Восстановленный раствор должен быть прозрачным от бесцветного до желтоватого цвета.

В случае, если лиофилизат имеет цвет, отличный от белого или почти белого цвета (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Адеметионин-Ферейн® использовать не рекомендуется.

#### **Утилизация**

Остаток препарата должен быть утилизирован.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «Брынцалов-А»

117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1.

Тел.: 8(499) 611–54–91, тел./факс: 8(499) 611–13–55

e-mail: info@ferain.ru

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Брынцалов-А»

117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1

Тел.: 8(499) 611–54–91, тел./факс: 8(499) 611–13–55

Электронная почта: info@ferain.ru

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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