

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 мг адеметионина 1,4-бутандисульфат (в пересчете на ион адеметионина – 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

Ллиофилизированный порошок или уплотненная пористая масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Восстановленный раствор препарата: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

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

Препарат Адеметионин 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, 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/сут.

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 может быть начата с внутривенного введения с последующим применением препарата в виде таблеток или сразу с применения препарата 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 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

Применение препарата Адеметионин у детей до 18 лет противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к адеметионину или к любому из веществ растворителя;
- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистеинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина);
- 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 (60 лет и старше). Почечная недостаточность.

Особые указания

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

Один флакон препарата Адеметионин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного 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.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления 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 СИОЗС, 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

У некоторых пациентов при приеме адеметионина 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 рода деятельностью.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Все реакции распределены по системам органов и частоте развития: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\ 000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Система органов	Частота	Нежелательные эффекты
<i>Инфекции и инвазии</i>	Нечасто	Инфекции мочевыводящих путей
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	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))*
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Тревога, бессонница

	Нечасто	Ажитация, спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезия, дисгевзия*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	«Приливы», артериальная гипотензия, 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, диарея, тошнота
	Нечасто	Сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота, эзофагит
	Редко	Вздутие живота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	Кожный зуд
	Нечасто	Повышенное потоотделение Ангioneвротический отек*, кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)*
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Нечасто	Артралгия, мышечные спазмы
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	Астения
	Нечасто	Отек, лихорадка, озноб*, реакции в месте введения*, некроз кожи в месте введения*
	Редко	Недомогание

* — нежелательные эффекты, выявленные при пострегистрационном 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 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

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 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:

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 холестазе). 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 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-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

Не применимо.

Растворитель

L-лизин (в виде моногидрата)

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)

3 года для лиофилизата; 3 года для растворителя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (флаконы в пачке) для защиты от света при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат

По 760 мг лиофилизата во флакон из бесцветного прозрачного стекла 1-го гидролитического класса объемом 10 мл. Флакон герметично укупоривают пробкой резиновой бромбутиловой. Пробку резиновую обкатывают колпачком алюминиевым с пластмассовой накладкой или без нее.

Растворитель

По 5 мл во флакон из бесцветного прозрачного стекла 1-го гидролитического класса объемом 6 мл или 10 мл. Флакон герметично укупоривают пробкой резиновой бромбутиловой. Пробку резиновую обкатывают колпачком алюминиевым с пластмассовой накладкой или без нее. На флаконы с лиофилизатом и растворителем наклеивают этикетки самоклеящиеся.

По 5 флаконов с лиофилизатом и 5 флаконов с растворителем вместе с картонным вкладышем для фиксации флаконов и листком-вкладышем 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 к утилизации отсутствуют.

Перед применением лиофилизат для внутривенного и внутримышечного 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 цвета (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Адеметионин использовать не рекомендуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АЛВИЛС»

109316, г. Москва, Остаповский проезд, д. 5/1, стр. 1, этаж 6, офис №650.

Тел./факс +7-495-775-71-61

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛВИЛС»

109316, г. Москва, Остаповский проезд, д. 5/1, стр. 1, этаж 6, офис №650.

Тел./факс +7-495-775-71-61

E-mail: pharmacovigilance@alvils.ru, pv@alvils.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» <https://eec.eaeunion.org/>.