

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество: S-аденозил-L-метионин 1,4-бутандисульфонат 760 мг в пересчете на адеметионин катион – 400 мг;

1 ампула с растворителем содержит: L-лизин, натрия гидроксид, воду для инъекций.

Лекарственная форма

Лиофилизат для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: лиофилизат – лиофилизированная масса от белого до слегка желтого цвета, свободная от посторонних частиц;

растворитель – прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета;

приготовленный раствор – прозрачный раствор без видимых частиц, от бесцветного до желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на пищеварительную систему и процессы метаболизма. Аминокислоты и их производные. Код АТХ A16A A02.

Фармакодинамика

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) – натуральная аминокислота, которая присутствует практически во всех тканях и жидких средах организма. Адеметионин главным образом действует как коэнзим и донор метильной группы у реакций трансметилирования, что является необходимым метаболическим процессом у человека и у животных. Перенос метильных групп (трансметилирования) также является необходимым метаболическим процессом при строительстве двойного фосфолипидного слоя в мембранах клеток и способствует текучести мембран.

Адеметионин способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Процесс трансметилирования с участием адеметионина является ключевым в образовании нейромедиаторов центральной нервной системы, включая катехоламины (допамин, норадреналин, адреналин), серотонин, мелатонин и гистамин.

Адеметионин также является предшественником в образовании физиологических сульфурированных соединений (цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А и др.) у реакций транссульфирования. Глутатион, мощный антиоксидант в печени, играет важную роль в печеночной детоксикации. Адеметионин повышает уровень печеночного глутатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза. Фолиевая кислота (фолаты) и витамин В₁₂ являются необходимыми конутриентами в процессах метаболизма и восстановления адеметионина.

Фармакокинетика

Абсорбция. У человека после внутривенного введения фармакокинетический профиль адеметионина является биэкспоненциальной и состоит с быстрой фазы выраженного распределения в тканях и конечной фазы элиминации с периодом полувыведения около 1,5 часа. Абсорбция при введении является почти полной (96 %), максимальная плазменная концентрация достигается через 45 минут после применения. После приема внутрь кишечнорастворимых таблеток адеметионина максимальная плазменная концентрация является дозозависимым, составляет 0,5–1 мг / л и достигается через 3–5 ч после приема разовой дозы от 400 мг до 1000 мг. Плазменная концентрация снижается до первоначального значения в течение 24 часов. Биодоступность после перорального применения повышается, если адеметионин применять между приемами пищи.

Распределение. Объем распределения составляет 0,41 и 0,44 л/кг для доз адеметионина 100 мг и 500 мг соответственно. Связывание с белками сыворотки крови незначительное и составляет $\leq 5\%$.

Метаболизм. Реакции, в результате которых производится, усваивается и регенерируется адеметионин, называются циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзависимая метилаза использует адеметионин как субстрат для выработки S-аденозил-гомоцистеина, который затем гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозил-гомоцистеин-гидролазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации в метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В конце концов, метионин может быть превращен в адеметионин, завершая цикл.

Выведение. В радиоизотопных исследованиях при пероральном применении радиоактивно меченого (метил ¹⁴C) адеметионина у здоровых добровольцев выведение с мочой радиоактивного вещества составил $15,5 \pm 1,5\%$ через 48 часов и выведение с фекалиями составило $23,5 \pm 3,5\%$ через 72 часа, при этом в

устойчивых пулах оставалось инкорпорированы примерно 60 % вещества.

Показания

- Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени.
- Внутрипеченочный холестаз у беременных.
- Депрессивные синдромы.

Противопоказания

- Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например недостаточность цистатионин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B_{12}).
- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Существуют данные о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Особенности применения

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободный от натрия. Одна доза лекарственного средства содержит 6,61 мг натрия (эквивалентно содержанию натрия 16,80 мг столовой соли). Это составляет 0,3 % от рекомендованного ВОЗ максимального суточного приема натрия для взрослых (5 г столовой соли).

Следует контролировать уровень аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипераммониемии, которые применяют таблетки адеметионина.

Поскольку недостаточность витамина B_{12} и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентрации адеметионина, пациентам группы риска (анемия, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний или образа питания,

такого как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если обнаружена недостаточность, рекомендуется лечение витамином В₁₂ и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. В случае невозможности проведения указанных исследований пациентам из группы риска рекомендуется применение витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты (фолатов) в соответствии с инструкциями по медицинскому применению этих лекарственных средств (см. раздел «Фармакологические свойства. Метаболизм»).

Адеметионин не рекомендуется для применения пациентам с биполярными психозами. Сообщалось у пациентов, у которых произошел переход от депрессии до гипомании или мании при лечении адеметионином.

Опубликовано одно сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя возможность взаимодействия предполагается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Эффективность применения адеметионина для лечения депрессии была продемонстрирована в ходе краткосрочных клинических наблюдений (3–6 недель). Эффективность применения адеметионина продолжительностью более 6 недель для лечения депрессии неизвестна. Существует много способов лечения депрессии, поэтому пациенты должны проконсультироваться с врачом для определения оптимальной терапии. Пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время терапии адеметионином симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или ухудшаются.

Пациенты с депрессией обычно находятся в группе повышенного риска совершения суицида или других серьезных поступков, поэтому нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении адеметионином с целью контроля эффективности лечения симптомов депрессии.

Были сообщения о кратковременном появлении или усилении чувства тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев в прерывании терапии не было необходимости. Иногда чувство тревоги исчезало после уменьшения дозы или прекращения терапии.

Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно

указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

Печеночная недостаточность. Фармакокинетические характеристики не отличаются у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим заболеванием печени.

Почечная недостаточность. Существуют ограниченные клинические данные по применению адеметионина пациентам с почечной недостаточностью. Таким пациентам адеметионин следует применять с осторожностью.

Самоубийство/суицидальные мысли. Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, суицидального поведения и самоубийства (суицидальных событиями). Риск сохраняется до наступления ремиссии при лечении депрессии. Существенного улучшения может не наблюдаться в течение первых недель лечения или в течение нескольких недель после начального курса терапии, поэтому пациентам с депрессией необходим тщательный контроль, пока не будет отмечаться улучшение состояния.

Другие психические заболевания, при которых применяют данный препарат, также могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, такие заболевания могут быть связаны с тяжелым депрессивным расстройством. При лечении пациентов с тяжелым депрессивным расстройством следует проявлять большую осторожность и применять те же меры безопасности, что и при лечении пациентов с другими психическими заболеваниями.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

У некоторых пациентов во время терапии адеметионином может возникнуть головокружение. В таких случаях следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут влиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Применение в период беременности или кормления грудью

В ходе клинических исследований у женщин, которых лечили адеметионином в III триместре беременности, не наблюдалось никаких побочных реакций. Адеметионин в I и II триместре беременности следует применять только после

тщательной оценки врачом соотношения польза для беременной / риск для плода.

В период кормления грудью адеметионин можно применять только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца.

Способ применения и дозы

Лечение может начинаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу по применению таблеток. Суточную дозу таблеток можно разделить на 2–3 приема. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением.

Начальная терапия

Внутривенно или внутримышечно: рекомендуемая доза составляет 5–12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 800 мг. Продолжительность начальной парентеральной терапии составляет 15–20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени.

Перорально (внутрь): для приема внутрь следует применять препарат адеметионина в форме таблеток. Рекомендуемая доза составляет 10–25 мг / кг массы тела в сутки. Начальная доза составляет 800 мг / сутки (2 таблетки), общая суточная доза не должна превышать 1600 мг (4 таблетки).

Поддерживающая терапия

Применять внутрь по 2–4 таблетки в сутки (800–1600 мг / сутки).

Длительность терапии зависит от тяжести течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Для внутримышечного или внутривенного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном прилагаемом растворителе непосредственно перед применением. Для введения необходимую дозу адеметионина нужно дальше развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора глюкозы (глюкозы) и проводить инфузию медленно в течение 1–2 часов.

Неиспользованную часть раствора нужно выбросить.

Адеметионин не следует смешивать с щелочными растворами или растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-

за влияния повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения.

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования, которые проводили с адеметионином, не включали достаточное количество пациентов пожилого возраста (то есть пациентов в возрасте от 65 лет), для того чтобы можно было определить, есть ли разница в ответе на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами. Однако из имеющегося клинического опыта различий в реакциях на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами не выявлено. В общем подбор дозы для пациентов пожилого возраста необходимо проводить осторожно, обычно начиная с минимальной рекомендованной дозы, учитывая увеличенную частоту снижения печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение лекарственных средств.

Дети

Безопасность и эффективность применения адеметионина детям не установлены.

Передозировка

О случаях передозировки адеметионином сообщалось редко. При передозировке врачи должны обращаться в местные токсикологические центры. Рекомендуется наблюдение за пациентом и в случае необходимости – применение симптоматического лечения.

Побочные реакции

Нежелательными реакциями, которые чаще всего наблюдались при применении адеметионина являются головная боль, диарея и тошнота.

Побочные реакции классифицированы по системам органов (согласно MedDRA) и по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1 / 100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1 / 1000$, $< 1/100$), единичные ($\geq 1 / 10000$, $< 1/1000$), редкие ($< 1/10000$).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диарея, тошнота; нечасто – сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота; единичные – вздутие живота, эзофагит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – астения, отек, гипертермия, озноб, реакции в месте введения, некроз в месте введения; единичные – недомогание.

Со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность, анафилактоидные реакции или анафилактические реакции (например гиперемия, одышка, бронхоспазм, боль в спине, дискомфорт в грудной клетке, изменения артериального давления (гипотензия, гипертензия) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия)).

Инфекции и инвазии: нечасто – инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нечасто – артралгия, мышечные судороги.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезии, дисгевзия.

Психические расстройства: часто – тревожность, бессонница; нечасто – ажитация, спутанность сознания.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – отек гортани.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – зуд; нечасто – гипергидроз, ангионевротический отек, аллергические кожные реакции (например сыпь, зуд, крапивница, эритема).

Со стороны сосудов: нечасто – приливы, гипотензия, флебит.

Редко сообщалось о суицидальных мыслях / поведении у пациентов с депрессивными синдромами (см. раздел «Особенности применения»).

Срок годности

Лиофилизат – 3 года.

Растворитель – 3 года.

Срок годности конечного препарата определяется относительно того компонента (лиофилизат или растворитель), срок годности которого заканчивается раньше.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 400 мг лиофилизата во флаконе, по 5 флаконов с лиофилизатом в комплекте с растворителем (5 мл) по 5 ампул в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).