

Состав

действующее вещество: адеметионин;

1 флакон с порошком лиофилизированным содержит 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфонату, что соответствует 500 мг катиона адеметионина;

вспомогательные вещества: отсутствуют.

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

Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок лиофилизированный - лиофилизированная плотная масса от практически белого до желтоватого цвета, свободная от посторонних частиц; растворитель - прозрачная жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета, свободная от посторонних частиц; приготовленный раствор - прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета, без видимого осадка.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Адеметионин, или S-аденозил-L-метионин, является производной аминокислоты метионина. S-аденозил- L-метионин (адеметионин) - натуральная аминокислота, которая присутствует практически во всех тканях и жидких средах организма. Адеметионин, прежде всего, действует как коэнзим и донор метильной группы в реакциях трансметилирования, что является неотъемлемым метаболическим процессом у человека и у животных. Перенос метильных групп (трансметилирования) также является неотъемлемым 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 сульфурованных (тиоловых) соединений (цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А и др.) В реакциях транссульфурирования. 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 (фолат) и витамин В12 являются неотъемлемыми конутриентами в процессах метаболизма и восстановления адеметионина.

Внутрипеченочный холестаз.

Внутрипеченочный холестаз может быть одним из осложнений острых и хронических заболеваний печени и может проявляться независимо от их этиологии. Это патологическое состояние характеризуется уменьшением секреции желчи гепатоцитами, что приводит к накоплению в крови веществ, которые обычно выводятся с помощью желчи, в частности билирубина, солей желчных кислот и ферментов.

Применение адеметионина позволяет преодолеть блокировку обмена (преобразование метионина на адеметионин), вызванное уменьшением активности фермента адеметионин-синтетазы. Таким образом восстанавливаются физиологические механизмы, которые препятствуют появлению холестаза. С помощью различных экспериментальных исследований было обнаружено, что антихолестатичный эффект адеметионина обеспечивается благодаря: 1) восстановлению микротекучести цитоплазматических мембран путем адеметионинзависимого синтеза мембранных фосфолипидов (уменьшение отношения холестерина / фосфолипиды) и 2) преодолению метаболического блокирования процесса транссульфурирования и, соответственно, восстановлению синтеза тиоловых групп, участвующих в эндогенных процессах детоксикации.

Фармакокинетика

Абсорбция. У человека после введения фармакокинетический профиль адеметионина является биэкспоненциальной и состоит из фазы быстрого выраженного распределения в тканях и фазы конечной 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 кишечных 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. При пероральном применении таблетки абсорбируются в кишечном тракте и значительно повышают плазменную концентрацию адеметионина. Исследования на животных с помощью изотопных методов подтвердили, что пероральное применение адеметионина стимулирует образование метилированных соединений в печени. Также было подтверждено, что усвоение адеметионина организмом происходит типичными метаболическими путями, характерными для эндогенной соединения (трансметилирования, транссульфурувания, декарбоксилирования и т.д.).

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

Метаболизм. Реакции, которые производят, усваивают и регенерируют адеметионин, называются циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзалежни метилазы используют адеметионин как субстрат для продукции 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 превратиться в адеметионин, завершая цикл.

Вывод. В радиоизотопных исследованиях при пероральном применении радиоактивно меченого (метил ^{14}C) адеметионина у здоровых добровольцев выведение с мочой радиоактивного вещества составил $15,5 \pm 1,5\%$ через 48 часов и вывод с фекалиями составило $23,5 \pm 3,5\%$ через 72 часа, при этом в устойчивых пулах оставалось инкорпорированы около 60% вещества.

Показания

- Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и цирроз печени;
- внутрипеченочный холестаз у беременных.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу препарата (см. Раздел «Состав»).

Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывают гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например недостаточность

цистатинин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина В12).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Сообщалось о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Из-за этого, хотя возможность взаимодействия предполагается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. «Особенности применения»).

Особенности применения

Это лекарственное средство содержит натрия менее 1 ммоль (23 мг) на дозу, то есть практически свободный от натрия. Одна доза лекарственного средства содержит 8,28 мг натрия (эквивалентно содержания натрия в 21,04 мг столовой соли). Это эквивалентно 0,4% от рекомендованного ВОЗ максимального суточного приема натрия для взрослых (5 г столовой соли).

Введение раствора адеметионина необходимо проводить очень медленно (см. «Способ применения и дозы»).

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

Поскольку недостаточность витамина В12 и фолиевой кислоты (фолатов) может привести к уменьшению концентрации адеметионина, пациентам из группы риска (анемия, заболевания печени, беременность или возможность развития витаминной недостаточности через другие болезни или способ питания, такой как веганство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если обнаружено 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 применению этих лекарственных средств (см. «Фармакологические свойства. Фармакокинетика. Метаболизм»).

Этот препарат не назначается для лечения депрессивных расстройств, но может применяться для лечения внутриспеченочного холестаза у пациентов с

депрессивными расстройствами. Поэтому необходимо учитывать следующее предостережение относительно пациентов, получающих терапию антидепрессантами.

Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Сообщалось о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к 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 (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска совершения суицида или других серьезных поступков, поэтому нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении антидепрессантами с целью надлежащего выявления и лечения симптомов депрессии. Пациенты, в анамнезе которых суицидальное поведение или мысли, или которые проявляют значительную степень суицидальных намерений, имеют повышенный риск намерений или попыток суицида, поэтому они должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения.

Были сообщения о кратковременную появление или усиление чувство 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, принимающих адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

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

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

Пациенты пожилого возраста.

Клинические исследования адеметионина не включали достаточное количество пациентов в возрасте от 65 лет, чтобы установить, есть ли разница в ответе на лечение по сравнению с молодыми пациентами. На основе имеющегося клинического опыта не выявлено различий в реакциях на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами. 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.

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

У некоторых пациентов при применении адеметионина может возникнуть головокружение. Пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами до тех пор, пока не будет полной уверенности, что терапия адеметионином не влияет на их способность выполнять указанные виды деятельности.

Применение в период беременности или кормления грудью

В ходе клинических исследований у женщин, которых лечили адеметионином в III триместре беременности, не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности.

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 можно начинать с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу по применению таблеток.

Для внутримышечного или внутривенного применения лиофилизированный порошок необходимо растворить в специальном прилагаемом растворителе

непосредственно перед применением. Для введения необходимую дозу растворенного 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.

Начальная терапия

Внутривенно или внутримышечно рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки в течение 2 недель. Начальная доза составляет 500 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг.

Поддерживающая терапия

Применять перорально (внутрь) согласно инструкции по медицинскому применению препарата Гептрал® в форме таблеток кишечнo.

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

Дети

Безопасность и эффективность применения адеметионина детям не установлены.

Передозировка

Случаи передозировки адеметионином наблюдались редко. При передозировке врачи должны обращаться в местные токсикологических центров. В общем, рекомендуется наблюдение за пациентом и применения поддерживающего лечения.

Побочные реакции

В ходе клинических исследований адеметионин применяли около 2000 пациентов. Чаще всего при лечении адеметионином сообщалось о головной боли, диарею и тошноту.

О следующие побочные реакции сообщалось с указанной частотой в ходе клинических исследований применения адеметионина (n = 1922), а также в

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

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто - астения нечасто - отек, гипертермия, озноб *, реакции в месте введения *, некроз в месте введения *; редко - 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-двигательной системы 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 расстройствами (см. Раздел «Особенности применения»).

* Побочные реакции со спонтанных сообщений, о которых чаще известно из спонтанных сообщений или которые не наблюдались в ходе клинических

исследований, классифицированные по частоте возникновения «редко», учитывая то, что верхняя граница 95% доверительного интервала для ожидаемой частоты не превышает $3/X$, где $X = 1922$ (общее количество добровольцев в клинических исследованиях).

Срок годности

Порошок лиофилизированный во флаконах - 3 года. Растворитель в ампулах - 3 года.

На вторичной упаковке (картонной коробке) дата производства препарата указывается по порошком лиофилизированным. Срок годности конечного продукта (комплект) определяется относительно того компонента (порошок лиофилизированный или растворитель), срок годности которого истекает раньше.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте.

Упаковка

5 стеклянных флаконов с порошком лиофилизированным и 5 ампул с растворителем по 5 мл в контурной ячейковой упаковке, запечатанной алюминиевой фольгой. По одной контурной ячейковой упаковке в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Биолоджиси Италия Лабораториз С.Р.Л., Италия/Biologici Italia Laboratories S.R.L., Italy

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Виа Филиппо Серпер, 2 - 20060 МА3а (МИ), Италия/Via Filippo Serpero, 2 - 20060 Masate (MI), Italy

Источник инструкции

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