

Состав

действующее вещество: адеметионин;

1 таблетка содержит адеметионин 1,4-бутандисульфонат - 760,0 мг, (что соответствует катиона адеметионина - 400 мг)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

вспомогательные вещества для пленочного покрытия: акрилиз желтый 93A220018 (сополимер метакриловой кислоты, тальк, титана диоксид, кремния диоксид, натрия лаурилсульфат, натрия бикарбонат, железа оксид желтый), диметикон, полиэтиленгликоль.

Лекарственная форма

Таблетки кишечнорастворимые.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, овальной формы, без трещин, повреждений и набухания.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на пищеварительную систему и процессы метаболизма. Аминокислоты и их производные. Код АТХ А16А А02.

Фармакодинамика

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) - натуральная аминокислота, имеется почти во всех тканях и жидких средах организма. Адеметионин главным образом действует как коэнзим и донор метильной группы в реакциях трансметилирования, что необходимо метаболическим процессом у человека и у животных. Перенос метильных групп (трансметилирования) также необходимо 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.) В реакциях транссульфурувания. 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 необходимы конутриентами в процессах метаболизма и восстановления адеметионина.

Фармакокинетика

Абсорбция. У человека после введения фармакокинетический профиль адеметионина является биэкспоненциальной и состоит из фазы быстрого выраженного распределения в тканях и конечной фазы элиминации с периодом полувыведения около 1,5 часа. Абсорбция при введении почти полная (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 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 л / кг 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, в результате которых производится, усваивается и регенерируется адеметионин, называются циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзалежна метилазы 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.

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 примерно 60% вещества.

Показания

- Внутривеночный холестааз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и цирроз печени;
- внутривеночный холестааз у беременных;
- депрессивные синдромы.

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 цистатионин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B12).

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, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. Раздел «Особенности применения»).

Особенности применения

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

Поскольку недостаточность витамина B12 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 вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если обнаружено недостаточность, рекомендуется лечение витамином B12 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. Раздел «Фармакологические свойства. Метаболизм»).

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, 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 процессе кратковременных 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 кратковременную появление или усиление чувство тревоги у пациентов, принимавших 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.

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 происшествий). Риск сохраняется до наступления ремиссии при лечении депрессии. Существенного улучшения может не произойти в течение первых недель лечения или в течение нескольких недель после начального курса терапии, поэтому за пациентами с депрессией необходимо тщательное наблюдение, пока не будет наблюдаться улучшение состояния.

Другие психические заболевания, при которых назначается 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 принимать таких же мер 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 процессе 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.

Начальная терапия

Перорально (внутрь) рекомендуемая доза составляет 10-25 мг / кг массы тела в сутки. Начальная доза составляет 800 мг / сут (2 таблетки), общая суточная доза не должна превышать 1600 мг (4 таблетки).

Внутривенно или внутримышечно рекомендуемая доза составляет 5-12 мг / кг массы тела в сутки. Начальная доза составляет 400 мг / сут, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг. Продолжительность начальной парентеральной терапии составляет 15-20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени (для парентерального введения применять препарат Гэп-Арт® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций).

Поддерживающая терапия

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

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

Таблетки следует глотать не разжевывая. Таблетки Гэп-Арт® покрыты специальной оболочкой, которая растворяется только в кишечнике, благодаря чему адеметионин высвобождается в двенадцатиперстной кишке. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует применять между приемами пищи.

Таблетку Гэп-Арт® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), необходимо воздержаться от их применения.

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования, 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

Редко сообщалось о случаях передозировки адеметионином. При передозировке врачи должны обращаться в местные токсикологических центров. В общем рекомендуется наблюдение за пациентом и поддерживающее лечение.

Побочные реакции

В процессе клинических исследований адеметионин применяли примерно 2000 пациентов. Чаще всего при лечении адеметионином сообщалось о головной боли, диарее и тошноту.

О следующие побочные реакции сообщалось с указанием частотой в процессе 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 ($\geq 1 / 1000, < 1/100$), 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-кишечный боль, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота, эзофагит единичные - вздутие живота.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто - астения нечасто - отек, гипертермия, озноб *, реакции в месте введения * 1, некроз в месте введения * 1; 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»).

* - Побочные реакции со спонтанных сообщений, которые наблюдались чаще в спонтанных сообщениях или нет на процессе 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).

1 - Касается инъекционной формы препарата.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 4 таблетки в блистере. По 5 блистеров в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г.. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Источник инструкции

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