

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**АДЕМЕТИОНИН-ФС**

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007170-070721

СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** АДЕМЕТИОНИН-ФС

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

Адеметионин

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

**Состав**

Флакон с лиофилизатом содержит:

*Действующее вещество:* адеметионина 1,4-бутандисульфат 760,0 мг (эквивалентно 400 мг иона адеметионина).

Ампула с растворителем содержит:

Состав на 5 мл

L-лизина моноацетат – 483,11 мг (в пересчете на L-лизин 342,4 мг); натрия гидроксида раствор (50 %) до pH 9,6 - 11,0; вода для инъекций до 5,0 мл.

**Описание**

Ллиофилизат

Ллиофилизированный порошок или пористая, уплотненная в таблетку масса белого или почти белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Восстановленный раствор

Прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** прочие препараты для желудочно-кишечного тракта и обмена веществ, аминокислоты и их производные.

**Код АТХ:** A16AA02.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

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.

### ***Фармакокинетика***

#### ***Всасывание***

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 гемато-энцефалический барьер. Отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости.

#### ***Метаболизм***

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 метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В итоге метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

#### ***Выведение***

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) - 1,5 ч. Выводится почками.

### **Показания для применения**

- Внутрипеченочный 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.

### **Противопоказания для применения**

Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистиинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина).

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

Возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен).

Биполярные расстройства.

### **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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Пожилой возраст.

Почечная недостаточность.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата АДЕМЕТИОНИН-ФС у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка.

### **Способ применения и режим дозирования**

Внутривенно и внутримышечно.

Перед применением лиофилизат для внутримышечного и внутривенного 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-ФС использовать не рекомендуется.

#### *Начальная терапия:*

Рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сут 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-ФС может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением адеметионина в виде таблеток или сразу с применения адеметионина в виде таблеток.

#### *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-ФС пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

#### *Почечная недостаточность*

Имеются ограниченные клинические данные о применении адеметионина у пациентов с почечной недостаточностью, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата АДЕМЕТИОНИН-ФС у таких пациентов.

#### *Печеночная недостаточность*

Параметры фармакокинетики адеметионина сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

#### *Дети*

Применение препарата АДЕМЕТИОНИН-ФС у детей противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

#### **Побочное действие**

Среди наиболее частых побочных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием примерно 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея. Ниже приведены данные о побочных 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 (1/10); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

| Система органов                                                                | Частота | Нежелательные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекционные и паразитарные заболевания                                        | Нечасто | Инфекции мочевыводящих путей                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          | 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, артериальная гипертензия) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия))* |
| Нарушения психики                                                              | Часто   | Тревога<br>Бессонница                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                | Нечасто | Ажитация<br>Спутанность сознания                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Часто   | Головная боль                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                | Нечасто | Головокружение<br>Парестезия<br>Дисгевзия*                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Нечасто | «Приливы»<br>Артериальная гипотензия<br>Флебит                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Нечасто | Отек гортани*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Часто   | Кожный зуд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                | Нечасто | Повышенное потоотделение<br>Ангioneвротический отек* Кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)*                                                                                                                                                                                                         |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани                  | Нечасто | Артралгия<br>Мышечные спазмы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Общие расстройства и                                                           | Часто   | Астения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                            |         |                                                                                           |
|----------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| нарушения в месте введения | Нечасто | Отек<br>Лихорадка<br>Озноб*<br>Реакции 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).

### **Передозировка**

Передозировка препаратом АДЕМЕТИОНИН-ФС маловероятна. В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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.

### **Особые указания**

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать его перед сном. При применении препарата АДЕМЕТИОНИН-ФС 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-ФС 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.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

У некоторых пациентов при приеме препарата АДЕМЕТИОНИН-ФС 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.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 400 мг.

##### *Первичная упаковка лекарственного препарата*

По 760 мг лиофилизата во флаконы из бесцветного стекла (типа I, USP/EP), укупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off». На каждый флакон наклеена самоклеящаяся этикетка.

По 5 мл растворителя в ампулы из бесцветного стекла (тип I, USP/EP). На каждую ампулу наклеена самоклеящаяся этикетка.

##### *Вторичная упаковка лекарственного препарата*

По 5 флаконов с препаратом и 5 ампул с растворителем вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с перегородками для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в

групповую упаковку.

По 30 флаконов с препаратом и 30 ампул с растворителем / или по 50 флаконов с препаратом и 50 ампул с растворителем вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона с перегородками для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества (для стационаров). Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

АО «Фармасинтез», Россия.

*Юридический адрес:* 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3.

*Адрес производственной площадки:* г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:**

АО «Фармасинтез», Россия, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Тел.: 8-800-100-1550.

[www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)

Вице-президент по качеству и  
регуляторным вопросам АО «Фармасинтез»



Малых Н.Ю.