

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АДЕМТА
(ADEMTA)

Склад:

діюча речовина: адеметіонін;

1 флакон містить адеметіоніну (у формі адеметіоніну 1,4-бутандисульфону) 400 мг;

допоміжна речовина: маніт (Е 421).

1 ампула (5 мл) з розчинником містить L-лізину моногідрохлорид, натрію гідроксид, воду для ін'єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості:

порошок: ліофілізований порошок білого кольору;

розчин для ін'єкцій: прозорий розчин від безбарвного до жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ А16А А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін) – натуральна амінокислота, наявна майже у всіх тканинах і рідких середовищах організму. Адеметіонін головним чином діє як коензим та донор метильної групи у реакціях трансметилування, що є необхідним метаболічним процесом у людини та у тварин. Перенесення метильних груп (трансметилування) також є необхідним метаболічним процесом при будівництві подвійного фосфоліпідного шару у мембранах клітин та сприяє текучості мембран. Адеметіонін здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Процес трансметилування з участю адеметіоніну є ключовим в утворенні нейромедіаторів центральної нервової системи, включаючи катехоламіни (допамін, норадреналін, адреналін), серотонін, мелатонін та гістамін.

Адеметіонін також є попередником в утворенні фізіологічних сульфурованих сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А) у реакціях транссульфування. Глутатіон, найпотужніший антиоксидант у печінці, відіграє важливу роль у печінковій детоксикації. Адеметіонін підвищує рівень печінкового глутатіону у пацієнтів з ураженням печінки як алкогольного, так і неалкогольного генезу. Фолієва кислота (фолати) та вітамін В₁₂ є необхідними конутрієнтами у процесах метаболізму та відновлення адеметіоніну.

Фармакокінетика.

Абсорбція

При внутрішньовенному введенні фармакокінетичний профіль адеметіоніну є біекспоненціальним та складається із фази швидкого вираженого розподілу у тканинах та кінцевої фази елімінації з періодом напіввиведення близько 1,5 години.

При внутрішньом'язовому введенні абсорбція адеметіоніну є майже повною (96 %), максимальна плазмова концентрація досягається приблизно через 45 хвилин після застосування.

Розподіл

Об'єм розподілу становить 0,41 та 0,44 л/кг для доз адеметіоніну 100 та 500 мг відповідно. Зв'язування з білками плазми крові незначне і становить ≤ 5 %.

Метаболізм

Реакції, у результаті яких продукується, засвоюється та регенерується адеметіонін, називаються циклом адеметіоніну. На першому етапі цього циклу адеметіонінзалежна метилаза використовує адеметіонін як субстрат для продукування S-аденозил-гомоцистеїну, який потім гідролізується до гомоцистеїну та аденозину за допомогою S-аденозил-гомоцистеїн-гідролази. Гомоцистеїн зі свого боку піддається зворотній трансформації до метіоніну шляхом перенесення метильної групи від 5-метилтетрагідрофолату. Зрештою, метіонін може бути перетворений в адеметіонін, завершуючи цикл.

Виведення

У радіоізотопних дослідженнях при пероральному застосуванні радіоактивно міченого (метил ^{14}C) адеметіоніну у здорових добровольців виведення із сечею радіоактивної речовини становило $15,5 \pm 1,5$ % через 48 годин, виведення із фекаліями становило $23,5 \pm 3,5$ % через 72 години, при цьому у стійких пулах залишалось інкорпоровано приблизно 60 % речовини.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки;
- внутрішньопечінковий холестаза у вагітних;
- депресивні синдроми.

Противопоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
- Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В₁₂).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Тому, хоча можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), лікарськими засобами, в тому числі рослинними, що містять триптофан (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Внутрішньовенне введення лікарського засобу слід проводити дуже повільно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час застосування лікарського засобу слід контролювати рівень аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну.

Оскільки недостатність вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам із групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) під час застосування лікарського засобу слід регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В₁₂ та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування лікарського засобу. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам із групи ризику рекомендується застосування вітаміну В₁₂

та/або фолієвої кислоти (фолатів) згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії під час застосування адеметіоніну.

Опубліковано 1 повідомлення про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Хоча можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати лікарський засіб одночасно зі СІЗЗС, трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), лікарськими засобами, в тому числі рослинними, що містять триптофан (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ефективність застосування адеметіоніну для лікування депресії була продемонстрована у процесі короткотривалих клінічних спостережень (3–6 тижнів). Ефективність застосування адеметіоніну тривалістю більше 6 тижнів для лікування депресії невідома. Існує багато способів лікування депресії, тому пацієнти повинні проконсультуватися з лікарем для визначення оптимальної терапії. Пацієнтів слід попередити про необхідність інформування лікаря, якщо під час застосування лікарського засобу симптоми їх захворювання (депресії) не проходять або погіршуються.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, суїцидальної поведінки і самогубства (суїцидальних подій). Ризик зберігається до настання ремісії при лікуванні депресії. Суттєвого покращення може не відбутися протягом перших тижнів лікування або протягом кількох тижнів після початкового курсу терапії, тому під час застосування лікарського засобу за пацієнтами з депресією необхідний ретельний нагляд, поки не буде спостерігатися поліпшення стану.

Інші психічні захворювання, при яких застосовується адеметіонін, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальної поведінки. Крім того, такі захворювання можуть бути пов'язані з тяжким депресивним розладом. При лікуванні пацієнтів з тяжким депресивним розладом слід проявляти велику обережність і вживати таких же самих заходів безпеки, що і при лікуванні пацієнтів з іншими психічними захворюваннями.

Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час застосування лікарського засобу з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії.

Були повідомлення про короткотривалу появу або посилення відчуття тривожності у пацієнтів, які застосовують адеметіонін. У більшості випадків у перериванні лікування не було необхідності. Іноді відчуття тривожності зникало після зменшення дозування або припинення терапії.

Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові.

Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки.

Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам із нирковою недостатністю. Таким пацієнтам лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

У процесі клінічних досліджень у жінок, які застосовували адеметіонін у III триместрі вагітності, не спостерігалось жодних побічних реакцій. Протягом I та II триместру вагітності лікарський засіб слід застосовувати лише після ретельної оцінки лікарем співвідношення користь для вагітної/ризик для плода.

Період годування груддю

У період годування груддю препарат можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для немовляти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час застосування адеметіоніну у деяких пацієнтів може виникнути запаморочення. У таких випадках слід утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами до повного зникнення симптомів, що можуть впливати на швидкість реакції при зазначених видах діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для парентерального застосування.

Лікування може розпочинатися з парентерального введення з подальшим застосуванням адеметіоніну у формі таблеток.

Готувати розчин для ін'єкцій слід безпосередньо перед застосуванням.

Дозування

Лікарський засіб застосовувати внутрішньовенно або внутрішньом'язово у дозі 5–12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15–20 діб при лікуванні депресивних синдромів та 14 діб при лікуванні захворювань печінки.

Пацієнти літнього віку

Клінічні дослідження, що проводили з адеметіоніном, не включали достатню кількість пацієнтів літнього віку (віком від 65 років), для того щоб можливо було визначити, чи є різниця у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Проте з наявного клінічного досвіду відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами не виявлено. Загалом підбір дози для пацієнтів літнього віку необхідно здійснювати обережно, зазвичай розпочинають з найменшої рекомендованої дози, зважаючи на збільшену частоту зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, наявність супутніх патологічних станів та застосування інших лікарських засобів.

Спосіб застосування

Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1–2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути.

Розчин для ін'єкцій не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування.

Діти.

Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені.

Передозування.

Рідко повідомлялося про випадки передозування адеметіоніном. У разі передозування рекомендований моніторинг стану пацієнта та підтримувальне лікування.

Побічні реакції.

Найчастіше під час застосування адеметіоніну повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту.

Про нижченаведені побічні реакції повідомлялося із вказаною частотою у процесі клінічних досліджень застосування адеметіоніну, а також у спонтанних повідомленнях. Побічні реакції класифіковано за системами органів (згідно з MedDRA) та за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна визначити за наявними даними).

З боку травного тракту:

часто – біль у животі, діарея, нудота; нечасто – сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкові розлади, блювання, езофагіт; рідко – здуття живота.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

нечасто – астенія, набряк, гіпертермія, озноб*, реакції у місці введення*, некроз у місці введення*; рідко – нездужання.

З боку імунної системи: нечасто – підвищена чутливість*, анафілактоїдні реакції* або анафілактичні реакції (наприклад, гіперемія, диспное, бронхоспазм, біль у спині, дискомфорт у грудній клітці, зміни артеріального тиску (артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія) або частоти пульсу (тахікардія, брадикардія))*.

Інфекції та інвазії:

нечасто – інфекції сечовивідних шляхів.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:

нечасто – артралгія, м'язові судоми.

З боку нервової системи:

часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезії, дисгевзія*.

З боку психіки:

часто – тривожність, безсоння; нечасто – ажитація, сплутаність свідомості.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

нечасто – набряк гортані*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто – свербіж; нечасто – гіпергідроз, ангіоневротичний набряк*, алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання, свербіж, кропив'янка, еритема)*.

З боку судин:

нечасто – припливи, артеріальна гіпотензія, флебіт.

* Побічні реакції зі спонтанних повідомлень, що спостерігалися частіше у спонтанних повідомленнях або не спостерігалися у процесі клінічних досліджень, класифіковані за частотою виникнення «нечасто» з огляду на те, що верхня межа 95 % довірчого інтервалу для очікуваної частоти не перевищує $3/X$, де $X=1922$ (загальна кількість добровольців у клінічних дослідженнях).

Рідко були повідомлення про суїцидальні думки/поведінку у пацієнтів з депресивними синдромами (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

Ліофілізат для розчину для ін'єкцій – 3 роки.

Розчинник – 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Приготований розчин стабільний протягом 6 годин при температурі не вище 25 °С або протягом 24 годин при температурі 2-8 °С.

Несумісність.

Приготований розчин для ін'єкцій не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію.

Упаковка.

400 мг ліофілізату для розчину для ін'єкцій у флаконі в комплекті з 5 мл розчинника в ампулі; 5 флаконів з ліофілізатом для розчину для ін'єкцій та 5 ампул з розчинником в контурній чарунковій упаковці; 1 контурна чарункова упаковка у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Мефар Ілач Сан. А.Ш./ Mefar Ilac San. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рамазаноглу Мах. Енсар Джад. № 20, 34906 Курткой – Пендик/Стамбул, Туреччина/
Ramazanoglu Mah. Ensar Cad. No: 20, 34906 Kurtkoy – Pendik/Istanbul, Turkey.

Заявник.

УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД/ WORLD MEDICINE LTD.