

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АДЕЦИКЛОЛ

Склад:

діюча речовина: адеметіонін;

1 флакон з порошком містить 760 мг адеметіоніну (S-аденозил-L-метіонін 1,4-бутанди-сульфонату), що відповідає 400 мг катіона адеметіоніну;

допоміжні речовини: відсутні.

1 ампула з розчинником містить L-лізин (50 % водний розчин) у перерахуванні на L-лізин, натрію гідроксид, воду для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості:

порошок: гігроскопічний порошок білого або майже білого кольору;

розчинник: рідина світло-жовтого кольору;

приготований розчин: прозорий розчин світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм. Амінокислоти та їх похідні. Адеметіонін. Код АТХ A16A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін) – 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 фосfolіпідного 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 та ін.) 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 ґенезу. Фолієва кислота (фолати) та вітамін В₁₂ є необхідними конутрієнтами у процесах метаболізму та відновлення адеметіоніну.

Фармакокінетика.

Абсорбція

У людини після внутрішньовенного введення фармакокінетичний профіль адеметіоніну є біекспоненціальним та складається з фази швидкого вираженого розподілу в тканинах та кінцевої фази елімінації з періодом напіввиведення приблизно 1,5 години.

При внутрішньом'язовому введенні препарат абсорбується майже повністю (96 %); максимальна концентрація адеметіоніну в плазмі крові досягається приблизно через 45 хвилин після введення.

Після перорального застосування кишковорозчинних таблеток адеметіоніну максимальна плазмова концентрація є дозозалежною, становить 0,5-1 мг/л та досягається через 3-5 годин після прийому одноразової дози від 400 мг до 1000 мг. Плазмова концентрація знижується до початкового значення протягом 24 годин. Біодоступність після перорального застосування підвищується, якщо адеметіонін застосовувати між прийомами їжі.

Розподіл

Об'єм розподілу становить 0,41 л/кг та 0,44 л/кг для доз адеметіоніну 100 мг та 500 мг відповідно. Зв'язування з білками сироватки 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 ¹⁴C) адеметіоніну у здорових добровольців виведення зі сечею радіоактивної речовини становило 15,5 ± 1,5 % через 48 годин та виведення із фекаліями становило 23,5 ± 3,5 % через 72 години, при цьому у стійких пулах залишалось інкорпоровано приблизно 60 % речовини.

-

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂).

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Повідомляли про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. У зв'язку з цим, хоча можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно зі селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

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

Самогубство/суїцидальні думки

Депресія пов'язана із підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, суїцидальної поведінки та суїциду (суїцидальних подій). Ризик зберігається до настання ремісії при лікуванні депресії. Оскільки протягом перших тижнів лікування або протягом кількох тижнів після початкового курсу терапії суттєвого покращення може не відбутися, за пацієнтами з депресією необхідний ретельний нагляд, поки не буде спостерігатися поліпшення стану.

Інші психічні захворювання, при яких призначається даний препарат, 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 заходів безпеки, що і при лікуванні пацієнтів з іншими психічними захворюваннями.

Оскільки недостатність вітаміну B₁₂ та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам із групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність, імовірність розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для

перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B₁₂ та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам із групи ризику рекомендується застосування вітаміну B₁₂ та/або фолієвої кислоти (фолатів) згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярним психозом. Повідомляли про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном.

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

Відомо, що 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 терапії адеметіоніном симптоми їх захворювання (депресії) не проходять або погіршуються.

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 лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії.

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

Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну

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.

Ниркова недостатність. Клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам із нирковою недостатністю є обмеженими. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю.

Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки.

Пацієнти літнього віку

Клінічні дослідження адеметіоніну не включали достатню кількість пацієнтів віком від 65 років,

щоб установити, чи є різниця у відповіді на лікування порівняно із молодшими пацієнтами. На основі наявного клінічного досвіду не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Загалом підбір дози для пацієнтів літнього віку необхідно здійснювати обережно, розпочинаючи з найменшої рекомендованої дози, враховуючи збільшену частоту зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, наявність супутніх патологічних станів та застосування інших лікарських засобів.

Слід контролювати рівень аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують адеметіонін у формі таблеток.

Допоміжні речовини

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У процесі клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось жодних побічних реакцій.

Адеметіонін у I та II триместрі вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки лікарем співвідношення користь для вагітної/ ризик для плода.

У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли очікувана користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти.

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

У деяких пацієнтів протягом лікування адеметіоніном може виникнути запаморочення. У таких випадках пацієнтам слід утриматися від керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами до повного зникнення симптомів, що можуть впливати на швидкість реакції при зазначених видах діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування зазвичай розпочинають із парентерального введення препарату з подальшим застосуванням адеметіоніну у формі таблеток або одразу із застосування таблеток.

Порошок необхідно розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням.

Адеметіонін 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.

Початкова терапія

Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 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 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижні при лікуванні захворювань печінки.

Перорально (внутрішньо): для прийому внутрішньо слід застосовувати адеметіонін у формі таблеток кишковорозчинних. Рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу (2 таблетки), загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг (4 таблетки).

Підтримуюча терапія

Застосовувати перорально по 2-4 таблетки на добу (800-1600 мг/добу).

Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально.

Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування 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.

Пацієнти літнього віку

Відомо, що клінічні дослідження адеметіоніну, не включали достатню кількість пацієнтів 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 не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Лікування пацієнтів літнього віку рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози, зважаючи на зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, наявність супутніх патологічних станів та застосування інших лікарських засобів.

Діти.

Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені.

Передозування.

Рідко повідомлялося про випадки передозування адеметіоніном. При передозуванні лікарі мають звертатися до місцевих токсикологічних центрів. Загалом рекомендований нагляд за пацієнтом та підтримувальне лікування.

Побічні реакції.

Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомляли про головний біль, діарею та нудоту.

Про нижченаведені побічні реакції повідомляли із вказаною частотою у процесі клінічних досліджень 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 ($< 1/10000$).

З боку травної системи: 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: часто – астенія; нечасто – набряк, гіпертермія, озноб*, реакції у місці введення*, некроз у місці введення*; рідко – нездужання.

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

Інфекції та інвазії: нечасто – інфекції сечовивідних шляхів.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – артралгія, м'язові судоми.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезія, 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 серцево-судинної системи: нечасто – припливи, гіпотензія, флебіт.

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

* Побічні реакції зі спонтанних повідомлень, що спостерігались частіше у спонтанних повідомленнях або не спостерігались 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 адеметіоніну).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Розчин, отриманий після відновлення розчинником, зберігати не більше 6 годин при температурі від 2 °С до 8 °С і не більше 2 годин при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Адециклол не змішувати з лужними розчинами або препаратами, що містять іони кальцію.

Упаковка. 5 флаконів з порошком і 5 ампул з розчинником, по 5 мл у контурній чарунковій упаковці. По одній контурній чарунковій упаковці у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

БІОМЕДІКА ФОСКАМА ІНДУСТРІА КІМІКО ФАРМАСЬЮТІКА СПА.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Via Morolense 87, Ферентіно (FR), 03013, Італія.