**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

**АДЕЗУМА**

**Торговое название препарата:** Адезума

**Действующее вещество (МНН):** Адеметионин

**Лекарственная форма:** лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, в комплекте с растворителем.

**Состав:**

*активное вещество:* адеметионин 1,4-бутандисульфонат 760 мг, что соответствует 400 мг катиона адеметионина.

Растворитель: L-лизина 342,4 мг, натрия гидроксида 11,5 мг, воды для инъекций до 5,0 мл.

**Описание:**

Порошок лиофилизированный – от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета лиофилизат без посторонних включений.

Растворитель – прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета без видимого осадка

Приготовленный раствор препарата – прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

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

**Код ATX:** А16АА02

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Адезума (активное вещество - S-аденозил-L-метионин (адеметионин)) – натуральная аминокислота, которая присутствует во всех тканях и жидких средах организма. Адезума (адеметионин) прежде всего действует как коэнзим и донор метильной группы во многих реакциях трансметилирования. Перенос метильных групп (трансметилирование) адеметионина является основой при построении фосфолипидной мембраны клеток и играет роль в текучести мембран.

Адезума (адеметионин) способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Высокие концентрации Адезума (адеметионина) влияют на процессы трансметилирования, являющиеся очень важными в мозговой ткани, благодаря влиянию на метаболизм катехоламинов (допамина, адреналина, норадреналина), индоламинов (серотонина, мелатонина) и гистамина.

Адезума (адеметионин) является также предшественником биохимических тиоловых соединений (цистеина, таурина, глютатиона, коэнзима А и др.) – в реакциях транссульфурирования.

Глютатион, мощнейший антиоксидант, является важным компонентом для печеночной детоксикации. Адезума повышает уровень глютатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза. Фолиевая кислота и витамин В12 являются эссенциальными ко-нутриентами в метаболизме и накоплении Адезума (адеметионина).

***Фармакокинетика***

У человека после внутривенного введения фармакокинетический профиль адеметионина является биэкспоненциальным с быстрой фазой распределения в тканях и клиренсом с периодом полувыведения около 1.5 ч. Абсорбция при внутримышечном введении – 96%, максимальные плазменные концентрации достигаются через 45 мин. после применения. После приема внутрь кишечнорастворимых таблеток адеметионина (400 – 1000 мг) достигаемые максимальные плазменные концентрации являются дозозависимыми и составляют 0.5 – 1 мг/л через 3 – 5 часов. Биодоступность после перорального применения повышается, если адеметионин применяется между приемами пищи. Плазменные концентрации снижаются к исходным значениям в течение 24 часов.

Объем распределения составляет 0.41 и 0.44 л/кг для доз адеметионина 100 мг и 500 мг соответственно.

Связывание с белками сыворотки крови незначительное и составляет ≤ 5 %.

Процесс метаболизма адеметионина является циклическим и называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионин-зависимая метилаза использует адеметионин как субстрат для продукции S-аденозил-гомоцистеина, который потом гидролизируется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозил-гомоцистеин-гидралазы. Гомоцистеин в свою очередь подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В конечном итоге, метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

**Выведение**

Примерно у 60 % от общего числа здоровых добровольцев, участвовавших в исследованиях по приему внутрь радиоактивного (метил 14С) адеметионина, почечная экскреция составила 15.5±1.5% через 48 ч, экскреция с фекалиями – 23.5±3.5% через 78 ч.

**Показания к применению**

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 (в т.ч. алкогольная);

внутрипеченочный холестаз у беременных в III триместре;

- депрессивный синдром.

**Способ применения и дозы**

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 почти белого до белого с желтоватым оттенком (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Адезума использовать не рекомендуется.

*Начальная терапия:*

Рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно. Обычно, начальная доза препарата в сутки должна составлять 400 мг, общая суточная доза не должна превышать 800мг. Длительность начального парентерального лечения при лечении депрессивных синдромов составляет 15-20 дней, а при лечении заболеваний печени составляет 2 недели.

*Пациенты пожилого возраста*

Клинический опыт применения препарата Адезума 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

Адезума пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

*Почечная недостаточность*

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

*Печеночная недостаточность*

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

*Дети*

Эффективность и безопасность не установлены.

**Побочное действие**

Побочные действия из клинических исследований

Часто (≥1/100, <1/10)

- тошнота, боли в животе, диарея

- головная боль

- тревога, бессонница

- кожный зуд

Нечасто (≥ 1/1000, <1/100)

- сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные расстройства, рвота

- астения, отек, лихорадка, озноб\*, реакции в месте инъекции\*, некроз в месте введения\*

- гиперчувствительность, анафилактоидные реакции или анафилактические реакции (например, гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в груди, изменение артериального давления (гипотония, гипертония) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия)) \*

- инфекции мочевыводящих путей

- артралгии, мышечные судороги

- головокружение, парестезии

- ажитация, спутанность сознания

- отек гортани\*

- повышенное потоотделение, ангионевротический отек\*, кожно-аллергические реакции (например, сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема) \*

- «приливы», гипотензия, флебит

Редко (≥ 1/10000, <1/1000)

- вздутие живота, эзофагит

- недомогание

\* Нежелательные эффекты постмаркетингового применения («спонтанные» сообщения), не наблюдавшиеся в клинических исследованиях, были отнесены к числу нечастых эффектов, на основании того, что верхний предел 95% доверительного интервала оценки встречаемости не превышает 3/X, где X = 2115 (общее количество субъектов, наблюдаемых в клинических исследованиях).

**Противопоказания**

- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию 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.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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**

Внутривенное введение проводят очень медленно.

Недостаточность витамина В12 и фолиевой кислоты может привести к уменьшению концентраций адеметионина, поэтому пациентам группы риска (анемия, печеночная недостаточность, беременность или потенциал для недостатка витаминов из-за других болезней или предпочтений в еде, таких как строгие вегетарианцы) неоходимо проводить ежедневные анализы крови, чтобы проверить плазменные уровни. Если недостаточность обнаружена, лечение витамином В12 и фолиевой кислотой рекомендуется одновременно с применением адеметионина.

У некоторых пациентов при терапии адеметионином может возникнуть головокружение. Не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут повлиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Адезума не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были получены сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию при лечении адеметионином.

Пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время терапии Адезума симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или ухудшаются.

Пациенты с депрессией нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении адеметионином с целью контроля эффективности лечения.

Были получены сообщения о транзиторной или усиливающейся тревоге у пациентов, получавших лечение адеметионином. В большинстве случаев, не требовалось прекращения лечения. В некоторых случаях тревога прекратилась после снижения дозы или прекращения терапии. Адеметионин взаимодействует с иммунологическими тестами для определения гомоцистеина, что может привести к ложному повышению уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов, получающих лечение адеметионином. У данной категории пациентов рекомендуется использовать не иммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

*Беременность и период лактации*

Применение высоких доз адеметионина в ІІІ триместре беременности не вызывало каких-либо побочных реакций. Применение Адезума в І триместре беременности возможно только в случае крайней необходимости. В период лактации Адезума применяется только если польза от его применения превышает риск для младенца. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Может возникнуть головокружение.

Не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут повлиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

**Передозировка**

Симптомы: усиление побочных действий.

Лечение: общая поддерживающая терапия на фоне наблюдения за жизненно-важными функциями организма и клиническим состоянием больного.

**Форма выпуска**

По 400 мг препарата помещают в стеклянные флаконы. Растворитель по 5 мл в ампулы из стекла. По 5 флаконов и 5 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25°С.

**Срок годности**

2 года.

Не следует применять после истечения срока годности

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель:/Наименование и адрес организации принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан.**

СП ООО «UZGERMED PHARM»,

Республика Узбекистан, Ташкентская область,

Юкори-Чирчикский район, Борданкул ССГ.

Тел: (8370) 202-60-06, факс: (8370) 983-62-62,

Электронная почта: info@ugp.uz, веб-сайт: www.ugp.uz