КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20210317
Разрешение № BG/MA/MP - 73169 / 14-10-2026
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Адемта 400 mg стомашно-устойчиви таблетки
Ademta 400 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 400 mg адеметионин *(ademetionine)*, съответстващи на 761,52 mg адеметионин 1,4-бутандисулфонат *(ademetionine 1,4-butanedisulfonate)*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка.

Стомашно-устойчиви таблетки с цвят на сьомга, елипсовидни, двойноизпъкнали.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Адемта 400 mg стомашно-устойчиви таблетки са показани за лечение на възрастни с:
- интрахепатална холестаза при прецирозни и цирозни състояние.
- интрахепатална холестаза по време на бременност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението може да започне с приложение на инжекционната форма и да продължи с приложение на таблетната форма или да започне директно с таблетна форма на Адемта.

Интрахепатална холестаза
Начално лечение: Препоръчителната дозировка е 10-25 mg/kg/ден приета перорално. Обичайната начална доза е 800 mg/ден, като общата дневна доза не трябва да надхвърля 1600 mg.
Поддържащо лечение: 800 до 1 600 mg дневно, приети перорално.

Пациенти в старческа възраст
Клиничните проучвания с Адемта не включват достатъчен брой лица на и над 65 годишна възраст, за да се определи дали те отговарят различно от по-млади пациенти. Докладваният клиничен опит не установява разлики в отговорите при пациенти в старческа възраст и по-млади лица. Най-общо, изборът на доза при пациент в старческа възраст трябва да става внимателно, като обикновено трябва да се започне от ниските дози с оглед на по-голямата честота на понижаване на чернодробната, бъбречната или сърдечната функция, на съпътстващото заболяване или друга съпътстваща терапия.

Педиатрична популация
Ефикасността и безопасността на Адемта при деца не са установени.

Чернодробно увреждане
Фармакокинетичните параметри при здрави доброволци и пациенти с хронично чернодробно заболяване са подобни.

Бъбречно увреждане
Има ограничени клинични данни при пациенти с бъбречно увреждане. Препоръчва се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

приложението на Адемта да става с повишено внимание при тези пациенти.

Начин на приложение
Лечението може да започне с приложение на инжекционната форма и да продължи с приложение на таблетната форма или да започне директно с таблетна форма на Адемта.
Адемта таблетки трябва да се поглъщат цели без да се дъвчат.
За по-добра абсорбция на активното вещество и пълен терапевтичен ефект, Адемта таблетки не трябва да се приемат с храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с генетичен дефект, който засяга метиониновия цикъл и/или причиняващ хомоцистинурия и/или хиперхомоцистеинемия (напр. цистатионин-бета-синтетазен дефицит, дефект на метаболизма на витамин B_{12}).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При прецирозни и цирозни състояния с хиперамониемия трябва да се наблюдават нивата на амоняк при пациенти, които приемат перорален Адемта.
Тъй като дефицитът на витамин B_{12} и фолатите могат да намалят нивата на адеметионин, на пациентите в риск (с анемия, чернодробно заболяване, бременност или потенциален дефицит на витамини поради други заболявания или хранителни навици като вегани) трябва да се провеждат рутинни кръвни изследвания за проверка на плазмените нива. Ако се открие дефицит, се препоръчва лечение с витамин B_{12} и/или фолати преди или едновременно с приема на Адемта (вж. точка 5.2).
Адемта не се препоръчва при пациенти с биполярна болест. Съществуват съобщения за преминаване от депресия в хипомания или мания по време на лечение с Адемта. Съществува едно съобщение в литературата за серотонинов синдром при пациент, който е приемал адеметионин и кломипрамин. Въпреки че се приема потенциално взаимодействие, препоръчва се повишено внимание при комбинирано приемане на Адемта със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), трициклични антидепресанти (като кломипрамин) и лекарства, отпускани без рецепта и хранителни добавки, които съдържат триптофан (вж. точка 4.5.).

Ефикасността на Адемта при лечението на депресия е изследвана в краткосрочни клинични проучвания (с продължителност 3 – 6 седмици). Ефективността на Адемта при лечение на депресия за по-дълги периоди е неизвестна. Има много лекарства за лечение на депресия и пациентите трябва да се консултират с техните лекари относно оптималната терапия. Пациентите трябва да бъдат насърчавани да информират своите лекари, ако техните симптоми не отзвучат или се влошат по време на терапията с Адемта.

Пациентите с депресия са изложени на риск за самоубийство и други сериозни реакции и следователно трябва да получават непрекъсната психиатрична помощ по време на лечението с Адемта, за да се гарантира, че симптомите на депресия са адекватно установени и лекувани.
Съществуват съобщения за преходна или влошаваща се тревожност при пациенти, които са лекувани с Адемта. В повечето случаи не се налага прекъсване на лечението. В малко случаи тревожността отзвучава след намаляване на дозата или спиране на лечението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Взаимодействие с имунологични тестове за определяне на хомоцистеин
Адемта взаимодейства с имунологичните тестове за определяне на хомоцистеин, което може да покаже фалшиво-повишени нива на плазмения хомоцистеин при пациенти, лекувани с Адемта. При пациенти, които са лекувани с Адемта, се препоръчва да се използва неимунологичен метод за определяне на плазмения хомоцистеин.

Помощно вещество
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съществува едно съобщение в литературата за серотонинов синдром при пациент, който е приемал адеметионин и кломипрамин. Следователно, въпреки че се приема потенциално взаимодействие, препоръчва се повишено внимание при комбинирано приемане на Адемта със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), трициклични антидепресанти (като кломипрамин) и лекарства, отпускани без рецепта, и хранителни добавки, които съдържат триптофан (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
По време на клинични изпитвания не са били наблюдавани нежелани реакции при жени, лекувани с адеметионин през последните три месеца от бременността. Препоръчва се Адемта да се прилага в първите три месеца на бременността само, ако това е абсолютно необходимо.

Кърмене
Адемта трябва да се прилага в периода на кърмене само ако потенциалната полза надвишава риска за кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При някои пациенти може да се появи замайване при приложението на Адемта. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и работят с машини по време на лечението, докато не се уверят, че Адемта не повлиява тяхната способност да извършват тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични изпитвания повече от 2 100 пациенти са лекувани с Адемта. Най-често съобщаваните нежелани събития при лечение с Адемта са главоболие, диария и гадене.

Следните нежелани реакции са наблюдавани с честота, посочена по-долу по време на клинични изпитвания с Адемта (n=2 115) и от спонтанни съобщения.

Нежеланите реакции са изброени по Системо-органна класификация. Честотата се определя, като се използва MedDRA конвенцията: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

MedDRA-база данни на системо-органни класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, диария, гадене
	Нечести	Сухота в устата, диспепсия, метеоризъм, стомашно-чревна болка, стомашно-чревно кървене, стомашно-чревни нарушения, повръщане
	Редки	Подуване на корема, езофагит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Астения, оток, пирексия, втрисане*, реакции на мястото на инжектиране*, некроза на мястото на инжектиране
	Редки	Физическо неразположение
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност, Анафилактоидни или анафилактични реакции (напр. зачервяване на лицето, диспнея, бронхоспазъм, болка в гърба, дискомфорт в гърдите, промени в кръвното налягане (хипотония, хипертония) или честотата на пулса (тахикардия, брадикардия))*
Инфекции и инфестации	Нечести	Инфекции на пикочните пътища
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Артралгия, мускулни спазми
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Замайване, парестезия, дисгеузия*
Психични нарушения	Чести	Безпокойство, безсъние
	Нечести	Възбуда, състояние на обърканост
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Оток на ларинкса*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Пруритус
	Нечести	Хиперхидроза, ангиоедем*, алергични кожни реакции (напр. обрив, сърбеж, уртикария, еритема)*
Съдови нарушения	Нечести	Горещи вълни, хипотония, флебит

*Нежелани събития от спонтанни съобщения, които не са наблюдавани по време на клиничните изпитвания и са определени с честота „нечести“ въз основа на факта, че горната граница на доверителния интервал на оценката на честота 95% не е по-висока от 3/X, където X=2 115 (общ брой на лицата, наблюдавани в клинични изпитвания).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Случаите на предозиране с Адемта са редки. Лекарите трябва да се свързват с клиниките по токсикология по места. Най-общо пациентите трябва да бъдат наблюдавани и да им се прилагат поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аминокиселини и деривати, АТС код: A16AA02.

Адеметионин или S-аденозил-L-метионин е производно на аминокиселината метионин. Поради структурна нестабилност, стабилни солеви форми на адеметионин са необходими при използването му през устата. Активното вещество е солта адеметионин 1,4-бутандисулфонат (ademetionine SD4).

Механизъм на действие и фармакодинамнчни ефекти
S-аденозил-L-метионин (адеметионин) е естествена аминокиселина, която се установява в практически всички тъкани и течности на организма. Адеметионин действа основно като коензим и пренасянето на метилови групи (*трансметилиране*) е есенциален метаболитен процес при хора и животни. Пренасянето на метилови групи е също основно за образуването на фосфолипидната част на клетъчната мембрана и допринася за флуидността на мембраната. Адеметионин може да преминава кръвно-мозъчната бариера и медиираното от него *трансметилиране* е критично при формиране на невротрансмитерите в ЦНС като катехоламините (допамин, норадреналин, адреналин), серотонин, мелатонин и хистамин.

Адеметионин е също прекурсор във формирането на физиологичните сулфурирани съединения (цистеин, таурин, глутатион, CoA и други) чрез трансулфурилиране. Глутатион, най-мощният антиоксидант в черния дроб, е важен в чернодробната детоксикация. Адеметионин повишава чернодробните нива на глутатион при пациенти с алкохолна и не-алкохолна чернодробна болест. Както фолатите, така и витамин B_{12} са есенциални вещества за метаболизма и възстановяване запасите на адеметионин.

Клинична ефикасност
Интрахепатална холестаза
Натрупаният опит с перорално и парентерално приложение на адеметионин за повече от 20 години показва, че лекарството е ефективно за лечение на интрахепатална холестаза при чернодробна болест и при бременност и други хронични чернодробни нарушения.
Интрахепаталната холестаза е усложнение на хроничната чернодробна болест и други причини за хепатоцелуларна увреда. При чернодробна болест нормалната хепатоцитна функция по отношение на регулацията и елеминирането на жлъчните киселини е нарушена, което води до холестаза.
Употребата на адеметионин е проучвана при пациенти с хронична чернодробна болест, което включва интрахепатална холестаза, включително първична билиарна цироза, лекарствена увреда на черния дроб, вирусни хепатити, холестаза при парентерално хранене, алкохолна/чернодробна болест и не-алкохолна мастна чернодробна болест.
Повече от 2 700 пациенти е интрахепатална холестаза и/или хронична чернодробна болест са били включени в клинични изпитвания с адеметионин и 1 983 за били лекувани с адеметионин. В повечето от тези изпитвания, адеметионин е бил сравняван с плацебо поради почти пълна липса на алтеративни терапии по това време. В почти 90% от случаите холестатичен компонент е бил асоцииран с хроничната чернодробна болест. Останалите пациенти са страдали от алкохолна чернодробна болест, остър и хроничен хепатит или интрахепатална холестаза на бременността.
Параметрите за ефикасност, взети под внимание в клиничните проучвания са били както основните субективни симптоми на холестаза (сърбеж, жълтеница, умора, възстановяване на общото състояние), и биохимични маркери за холестаза и чернодробна увреда, като общ и конюгиран

билирубин, алкална фосфатаза, жлъчни соли, трансаминази, гама-глутамил трансфераза. Лечението с адеметионин интравенозно, интрамускулно или перорално е подобрило интрахепаталната холестаза, която се дължи на хронична чернодробна болест или бременност и алкохолна цироза. Ефектите от интравенозната и интрамускулната терапия са видими след 1-2 седмици лечение, докато оралното лечение е подходящо за поддържаща терапия.
Дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 123 мъже и жени с алкохолна чернодробна цироза показва, че 1 200 mg/дневно адеметионин за 2 години може да подобри преживяемостта и забави нуждата от чернодробна трансплантация по-ефективно от плацебо. Общата смъртност/чернодробна трансплантация в края на проучването намалява от 30% в плацебо групата на 16% в групата с адеметионин, въпреки че статистически тази разлика не е значима. Дългосрочното лечение с адеметионин намалява общата смъртност/чернодробна трансплантация, особено при пациенти с по-малко напреднала чернодробна болест.

Интрахепатална холестаза при бременност
Ефикасността на лечението с адеметионин е оценено в 7 клинични изпитвания, които включват 264 жени с интрахепатална холестаза при бременност. От тях, 156 са лекувани с адеметионин, 21 са получили плацебо, 60 - активна контрола (урзодеоксихолева киселина) и 27 - адеметионин плюс урзодеоксихолева киселина. Лечението с адеметионин, приложено интравенозно, интрамускулно или перорално, е било ефективно при интрахепатална холестаза при бременност с подобряване на пруритуса и биохимичните параметри.
Преглед на клиничната ефикасност на адеметионин за лечение на депресия и чернодробна болест е публикуван през 2002 от Агенцията за изследване и качество в здравеопазването (САЩ). Мета-анализ на тези проучвания заключава, че адеметионин е по-ефективен от плацебо за облекчаване симптомите на депресия, пруритус при холестаза на бременността и интрахепатална холестаза, Адеметионин е по-ефективен от плацебо за намаляване на серумния билирубин при холестаза на бременността и при интрахепатална холестаза. Лечението с адеметионин е еквивалентно на стандартната терапия за депресия.

Депресия
Адеметионин е бил прилаган перорално или парентерално по време на лечение на депресия. Резултатите от няколко обзорни статии за ефикасността на адеметионин при лечението на депресивни разстройства и от мета-анализите от клиничните проучвания показват, че адеметионин, в дози от 200 - 1 600 mg/ден притежава изразено антидепресивно действие при пациенти, страдащи от различни видове депресия (униполярни ендогенни, невротични, дистимични нарушения). Няколко двойно-слепи проучвания са установили, че ефикасността на адеметионин при лечение на деспресивни разтройства превъзхожда плацебо и е подобна на трициклични антидепресанти. Антидепресивното действие е бързо и се проявява в рамките на 5-7 дни от лечението при отсъствие на анти-холинергични реакции.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
При хората, след интравенозно приложение фармакологичният профил на адеметионин е биекспоненциален и е съставен от бърза фаза на разпределение в тъканите и крайна елиминационна фаза, която се характеризира с полуживот от около 1,5 часа. При интрамускулно приложение, абсорбцията на адеметионин е практически пълна (96%), максималните плазмени концентрации на адеметионин се достигат след около 45 минути. След перорално приложение на адеметионин, пиковите плазмени концентрации достигнати след прием на стомашно-устойчивите таблетки са дозо-зависими и са от 0,5 до 1 mg/1, които се достигат след 3 до 5 часа след единична доза в интервала от 400 до 1 000 mg. Плазмените концентрации спадат до базовите нива за 24 часа. Пероралната бионаличност се увеличава когато адеметионин се приема на гладно.

Разпределение
Докладвани са обеми на разпределение от 0,41 и 0,44 l/kg за дози адеметионин от 100 [illegible] mg, съответно. Свързването с плазмените протеини е незначително и е ≤ 5%.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Биотрансформация
Реакциите, които произвеждат, изразходват и възстановяват адеметионин се наричат адеметионинов цикъл. На първата стъпка на този цикъл, адеметионин-зависими метилази използват адеметионина като субстрат и продуцират S-аденозил-хомоцистеин. S-аденозил-хомоцистеин се хидролизира до хомоцистеин и аденозин от S-аденозил-хомоцистеин хидролаза. След това хомоцистеин се рециклира обратно до метионин с пренасяне на метилова група от 5-метилтетрахидрофолат. Най-накрая, метионин може да бъде конвертиран обратно до адеметионин, завършвайки цикъла.

Елиминиране
В белязани балансирани проучвания с перорално приложен, радиоактивен (метил-^{14}C) SAMe (S-аденозилметионин) в здрави доброволци, уринната екскреция на радиоактивност е била 15,5±1,5% след 48 часа и фекалната екскреция 23,5±3,5% след 72 часа, което оставя почти 60% включен в стабилни образувания.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са токсикологични проучвания при много животински видови, включващи плъхове, мишки, хамстери и кучета от двата пола, с единично и многократно дозиране при перорален, подкожен, интравенозен и интрамускулен път на приложение.

Тестването за токсичност с многократни дози показва, че бъбрекът е таргетен орган при плъхове и хамстери и в много по-малка степен при кучета. Вероятно тестисът е следващият таргетен орган при плъхове. Не са наблюдавани други значими органни промени. Проведените проучвания върху токсичността при единична и многократна доза за 104 седмици, репродуктивната токсичност и проучванията за мутагенност не демонстрират други значими белези на токсични ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат
Аерозил 200
Магнезиев стеарат

Филмово покритие
Жълт железен оксид
Червен железен диоксид
Eudragit L 100-55
Макрогол 6000
Полисорбат 80
Симетикон (100%)
Натриев хидроксид
Талк
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Адемта 400 mg стомашно-устойчиви таблетки са опаковани в Alu-Alu/Alu блистер с 20 таблетки, поставен в картонена кутия с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Европа ЕООД
ул. „Борис Руменов“ 16
1407 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20210317

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01.11.2021
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •