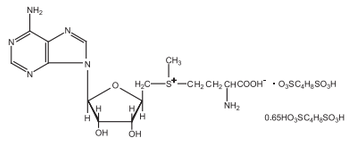
核准日期：2007年02月20日
修改日期：2009年05月20日，2009年12月24日，2012年02月21日
2014年04月30日，2015年05月07日，2015年09月07日，
2017年04月01日，2017年07月25日，2017年09月27日，
2019年02月01日，2019年08月01日，2019年09月02日，
2020年06月09日，2020年07月09日，2021年09月18日，
2021年10月29日，2021年11月16日，2025年05月17日

注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸
商品名称：思美泰® Transmetil®
英文名称：Ademetionine 1,4-Butanedisulfonate for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Ding'erhuangsuan Xiangandan'ansuan
【成份】
化学名称：（±)-5'-[(R*)-[(R*)-3-氨基-3-羧丙基]甲磺基]-5'-脱氧腺苷1，4-丁烷二磺酸盐
化学结构式：



分子式：$C_{15}H_{23}N_6O_5S^+ \cdot C_4H_9O_6S_2^- \cdot 0.65C_4H_{10}O_6S_2$
分子量：758.55
注射用溶剂：L-赖氨酸、氢氧化钠和注射用水。
【性状】
本品内容物为白色或几乎白色的冻干块状物。
【适应症】
• 适用于肝硬化前和肝硬化所致肝内胆汁淤积。
• 适用于妊娠期肝内胆汁淤积。
【规格】
按$C_{15}H_{23}N_6O_5S^+$计，500mg。
【用法用量】
初始治疗：使用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸，每天500 ～ 1000mg，肌肉或静脉注射，共两周。静脉注射必须非常缓慢。
维持治疗：使用丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片，每天1000 ～ 2000mg，口服。

对于经肌内或静脉注射给药的冻干粉，必须使用溶剂对其进行溶解，即在给药时加入冻干粉中。任何未使用的残余药剂均应进行处理。用于静脉注射给药的适当剂量腺苷蛋氨酸必须于250ml盐水或5%葡萄糖溶液中稀释，并于1～2小时内缓慢输注。
【不良反应】
已证明腺苷蛋氨酸既不改变习惯，也无成瘾性。

对本品特别敏感的个体，偶可引起昼夜节律紊乱，睡前服用安眠药可减轻此症状。

保持片剂活性成份稳定的酸性环境使有些患者服用本品后会出现烧心感觉和腹部坠涨；以上症状均表现轻微，不需中断治疗。另外，若出现其它症状，请与医生联系。

抑郁症患者使用本品出现自杀意识／观念或行为者极为罕见。(有关情况请参阅**【注意事项】**及其中的预防措施)

在临床试验中，约有2000名患者暴露于腺苷蛋氨酸。腺苷蛋氨酸治疗期间最常出现的不良反应为头痛、腹泻和恶心。

在腺苷蛋氨酸临床试验期间（n=1922）和自发报告中观察到以下不良反应，频率如下所示。按器官系统分类列举了不良反应。使用以下规则定义频率：十分常见（≥1／10）、常见（≥1／100，<1／10）、偶见（≥1／1000，<1／100）、罕见（≥1／10000，<1／1000）、十分罕见（<1／10000）。

MedDRA系统器官分类	频率	不良反应
胃肠系统疾病		
	常见	腹痛、腹泻、恶心
	偶见	口干、消化不良、胃肠胀气、胃肠疼痛、胃肠出血、胃肠系统疾病、呕吐、食管炎
	罕见	腹胀
全身性疾病和给药部位反应		
	常见	衰弱
	偶见	水肿、发热、寒战*、注射部位反应*、注射部位坏死*
	罕见	萎靡不振
免疫系统疾病		
	偶见	超敏反应*、类速发过敏反应*或速发过敏反应（例如潮红、呼吸困难、支气管痉挛、背痛、胸部不适、血压变化(低血压、高血压)或脉率变化（心动过速、心动过缓））*
感染及侵染类疾病		
	偶见	泌尿系统感染
肌肉骨骼及结缔组织疾病：		
	偶见	关节痛、肌肉痉挛
神经系统疾病		
	常见	头痛
	偶见	头晕、感觉异常、味觉障碍*
精神疾病		
	常见	焦虑、失眠
	偶见	激动、意识模糊状态
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
	偶见	喉头水肿*
皮肤及皮下组织类疾病		
	常见	瘙痒
	偶见	多汗、血管性水肿*、皮肤过敏反应(例如皮疹、瘙痒、荨麻疹、红斑)*
血管疾病		
	偶见	潮红、低血压、静脉炎

*对于来自自发报告（在自发报告中经常出现）或在临床试验中未观察到的不良反应，由于其频率估计值的95% CI上限不超过3／X（其中X=1922，即在临床试验中观测的受试者总数)，故将其分类为“偶见”的不良反应。
【禁忌】
对本品活性成分或任一辅料过敏者。

腺苷蛋氨酸禁用于有影响蛋氨酸循环和／或引起高胱氨酸尿和／或高同型半胱氨酸血症的遗传缺陷的患者。(如胱硫醚β-合酶缺陷，维生素B_{12}代谢缺陷)
【注意事项】
本品每剂所含的钠少于1mmol(23 mg)，即基本上不含钠。

注射用冻干粉针须在临用前用所附溶剂溶解。静脉注射必须非常缓慢。

请不要使用过期药品，请远离热源。若粉针由于储存不当而有微小裂口或暴露于热源，结晶不是白色时，应将本品连同整个包装去药房退换。

由于维生素B_{12}和叶酸缺乏可能降低腺苷蛋氨酸浓度，因此应定期监测高危患者的血浆中维生素B_{12}和叶酸的浓度（贫血症的患者、肝脏疾病患者、妊娠妇女或由于其它疾病或饮食习惯引起的潜在维生素缺乏的患者-例如素食者)。如果显示维生素B_{12}和叶酸缺乏，建议在给予腺苷蛋氨酸治疗前或同时给予维生素B_{12}和／或叶酸治疗。

一些患者在服用腺苷蛋氨酸的过程中可能出现头晕，因此建议患者在治疗期间不要驾驶或操作机械，除非有充分理由确定接受腺苷蛋氨酸治疗不会影响患者进行此类活动的能力。

配伍禁忌：本品不应与碱性溶液或含钙溶液混合。

自杀／自杀观念（具有抑郁综合征的患者）

抑郁症与自杀观念，自伤和自杀行为(自杀／相关的事件)的风险增高相关联。这种自杀的危险一直都随抑郁症存在，直到抑郁症病情暂时得到缓解和减轻。在治疗初期抑郁症病情可能会无实质性改善，因而在此期间对患者一定要加强观察和监护。一些临床经验显示即使在抑郁症改善初期也可能出现自杀风险增加。

使用本品过程中出现的其它精神障碍也可能与自杀风险增高有关。此外，这些精神障碍与重性抑郁有关，因此在使用本品治疗重性抑郁时应采取如下的预防措施。

有自杀行为或自杀观念病史的患者，或者在治疗前即表现出明显自杀观念的患者，他们存在自杀观念或自杀倾向的风险较大，所以在治疗期间对这些患者应进行严密观察和监护。比较抗抑郁药与安慰剂治疗精神障碍的临床研究结果显示：抗抑郁药组25岁以下年龄段患者中发生自杀行为的风险更大。

使用抗抑郁药进行治疗时应加强对患者的严密观察和监护，特别是对于自杀风险较大的患者，尤其在治疗初期以及剂量调整后，更应加强这种监护。患者（或其护理人员）应被告知其有被监护的必要，一旦发现患者病情恶化，或出现自杀观念或自杀行为，或出现行为异常改变，应立即向主管医生报告。

腺苷蛋氨酸不应用于具有双相情感障碍的患者。在应用腺苷蛋氨酸治疗的患者中，出现抑郁症转变成轻度躁狂或躁狂症的现象。

文献报道1例同时服用腺苷蛋氨酸和氯米帕明的患者出现了血清素综合征。尽管仅推测存在相互作用，但在同时给予腺苷蛋氨酸和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）、三环抗抑郁剂（包括氯米帕明）以及含有色氨酸基团的药品和植物源性营养补充剂时，应谨慎。

抑郁症患者出现自杀和其它严重事件的风险升高；因此，在应用腺苷蛋氨酸治疗的过程中，应继续正在进行的精神病学治疗，以确保适当考虑并治疗抑郁症状。

有报告一些患者服用腺苷蛋氨酸后出现短暂焦虑或焦虑加重。大部分情况下，不必中断治疗。少数情况下，需减少剂量或中断治疗以缓解焦虑。

肾功能障碍患者：
尚未在肾功能损伤患者中开展研究。因此，该类患者使用腺苷蛋氨酸时应谨慎。

对高半胱氨酸免疫测定的干扰：
腺苷蛋氨酸干扰高半胱氨酸的免疫测定。服用腺苷蛋氨酸的患者，该方法可能测出错误的高半胱氨酸水平。因此，服用腺苷蛋氨酸的患者应采用非免疫分析方法检测血液高半胱氨酸水平。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠
在临床研究中，未在妊娠最后3个月使用高剂量腺苷蛋氨酸的女性中观察到任何不良反应。建议仅当绝对必要时方可在妊娠前3个月使用腺苷蛋氨酸。
哺乳
只有对婴儿的潜在获益超过潜在风险时，才能够在哺乳期使用腺苷蛋氨酸。
【儿童用药】
腺苷蛋氨酸在儿童中的安全性和有效性尚未确定。
【老年用药】
在腺苷蛋氨酸的临床试验中，没有纳入足够的年龄在65岁以上病人，无法判定老年患者对药物治疗的反应是否与年轻患者不同，临床经验也没有显示老年患者和年轻患者之间的治疗反应有差别。通常情况下，由于老年患者肝、肾、和／或心功能下降更常见以及常存在合并症和合并用药，应谨慎进行老年患者的剂量选择，一般以剂量范围的低限为起始剂量。
【药物相互作用】
报告过服用腺苷蛋氨酸和氯米帕明的患者出现血清素综合征。尽管仅推测存在相互作用，但在同时给予腺苷蛋氨酸和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）、三环抗抑郁剂（包括氯米帕明）以及含有色氨酸基团的药品和植物源性营养补充剂时，应谨慎。（见【注意事项】）
【药物过量】
罕见腺苷蛋氨酸药物过量的病例报告。医生应联系当地的相关救助防治机构。一般来说，应对患者进行监测，并给予支持性治疗。
【药理毒理】
腺苷蛋氨酸是人体组织和体液中普遍存在的一种生理活性分子。它作为甲基供体（转甲基作用）和生理性巯基化合物（如半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和辅酶A等）的前体（转硫基作用）参与体内重要的生化反应。在肝内，通过使质膜磷脂甲基化而调节肝脏细胞膜的流动性，而且通过转硫基反应可以促进解毒过程中硫化产物的合成。只要肝内腺苷蛋氨酸的生物利用度在正常范围内，这些反应就有助于防止肝内胆汁淤积。

现已发现，肝硬化时肝腺苷蛋氨酸的合成明显下降，这是因为腺苷蛋氨酸合成酶（催化必需氨基酸蛋氨酸向腺苷蛋氨酸转化）的活性显著下降（约50%）所致。这种代谢障碍使蛋氨酸向腺苷蛋氨酸转化减少，因而削弱了防止胆汁淤积的正常生理过程。结果使肝硬化患者饮食中的蛋氨酸血浆清除率降低，并造成其代谢产物，特别是半胱氨酸、谷胱甘肽和牛磺酸利用度的下降。而且这种代谢障碍还造成高蛋氨酸血症，使发生肝性脑病的危险性增加。有研究证明体内蛋氨酸累积可导致其降解产物（如硫醇，甲硫醇）在血中的浓度升高，而这些降解产物在肝性脑病的发病机理中起重要作用。由于腺苷蛋氨酸可以使巯基化合物合成增加，但不增加血循环中蛋氨酸的浓度，给肝硬化患者补充腺苷蛋氨酸可以使一种在肝病时生物利用度降低的必需化合物恢复其内源性水平。
肝内胆汁淤积
肝内胆汁淤积可能是急性和慢性肝病的并发症，而且不管它们的病因如何，这种并发症都可能发生。这是由于肝细胞分泌胆汁减少，因而本应随着胆汁被清除的物质在血液中聚积，特别是胆红素，胆盐和各种酶。肝内胆汁淤积临床表现为黄疸和/或瘙痒，生化改变特点是血液中胆汁的成分（主要是总胆红素和结合胆红素，胆盐）和胆管酶（碱性磷酸酶和γ-谷氨酰转移酶）升高。补充腺苷蛋氨酸可以消除因腺苷蛋氨酸合成酶活性降低而造成的代谢阻滞，恢复胆汁排泌的生理机制。事实上各种实验模型证明，腺苷蛋氨酸抗胆汁淤积的活性应归于：1）通过依赖腺苷蛋氨酸合成膜磷酯（降低胆固醇与磷酯的比例）恢复细胞膜的流动性；2）通过转硫基途径合成参与内源解毒过程的含硫化合物。

本品没有致突变作用，也不影响动物的生育能力，在整个孕期本品既不干扰动物胚胎的形成，也不影响胎仔的发育。
【药代动力学】
吸收
人体中经静脉注射给予腺苷蛋氨酸后，其药动学分布呈双指数，包含一个明显的快速组织分布期和终末消除期，半衰期约为1.5小时。经肌内注射给药后，腺苷蛋氨酸几乎完全吸收（96%）；于45分钟后达到腺苷蛋氨酸的最大血浆浓度。
分布
据报告，100 mg和500 mg腺苷蛋氨酸的分布容积分别为0.41 L/kg和0.44 L/kg。其与血浆蛋白的结合率为≤ 5%。
代谢
腺苷蛋氨酸产生、消耗及再生过程中发生的反应称为腺苷蛋氨酸循环。在该循环的第一阶段，腺苷蛋氨酸依赖性甲基化酶将腺苷蛋氨酸用作底物并产生S-腺苷-高半胱氨酸。之后S-腺苷-高半胱氨酸被S-腺苷-高半胱氨酸水解酶水解并转化为高半胱氨酸和腺苷。高半胱氨酸进行再循环并再次转化为甲硫氨酸，其方式是基于5-甲基四氢叶酸转移一个甲基。最后，甲硫氨酸再次转化为腺苷蛋氨酸，完成了一次循环。
排泄
在健康志愿者中进行的放射性标记物放射性腺苷蛋氨酸口服给药平衡研究显示达到下述平衡，48小时后放射性成分的尿液排泄量为15.5 ± 1.5%，而72小时后的粪便排泄量为23.5 ± 3.5%，约有60%稳定沉积。
【贮藏】密闭，在25℃以下保存。
【包装】玻璃瓶装，每盒由5支粉针及5支注射用溶剂组成。
【有效期】30个月
【执行标准】进口药品注册标准：JX20190107
【批准文号】药品批准文号：国药准字HJ20171084，
国药准字HJ20171069
【上市许可持有人】
名　　称：ABBOTT LABORATORIES DE MEXICO,S.A. DE C.V.
注册地址：CALZ.DE TLALPAN No.3092, COL.EX HACIENDA COAPA, C.P.04980, COYOACAN, CIUDAD DE MEXICO 墨西哥
【生产企业】
企业名称：DELPHARM SAINT REMY
生产地址：RUE DE L'ISLE, SAINT REMY SUR AVRE, 28380, FRANCE 法国
分包装厂：上海雅培制药有限公司
分包装地址：上海市奉贤区海湾镇五四公路1288号
邮政编码：201422
联系方式：021-57160516
传真：021-57160517
【境内责任人】
名　　称：上海雅培制药有限公司
地　　址：上海市奉贤区海湾镇五四公路1288号
邮政编码：201422
联系方式：021-23204200/021-57160516

10-013R7

Abbott