ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕПАМЕТІОН®

(HEPAMETION)

Склад:

1 флакон з ліофілізатом містить:

діюча речовина: S-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфонат 760 мг у перерахуванні на адеметіонін катіон – 400 мг;

1 ампула з розчинником містить: L-лізин, натрію гідроксид, воду для ін’єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізат – ліофілізована маса від білого до злегка жовтого кольору, вільна від сторонніх частинок;

розчинник – прозора рідина від безбарвного до світло-жовтого кольору;

приготований розчин – прозорий розчин без видимих частинок, 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.

S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін) – натуральна амінокислота, присутня практично у всіх тканинах і рідких середовищах організму. Адеметіонін головним чином діє як коензим та донор метильної групи у реакціях трансметилювання, що є необхідним метаболічним процесом у людини та у тварин. Перенесення метильних груп (трансметилювання) також є необхідним метаболічним процесом при будуванні подвійного фосфоліпідного шару у мембранах клітин та сприяє текучості мембран. Адеметіонін здатний проникати через гематоенцефалічний бар’єр. Процес трансметилювання 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, глютатіону, коензиму А та ін.) у реакціях транссульфурування. Глютатіон, найпотужніший антиоксидант у печінці, відіграє важливу роль у печінковій детоксикації. Адеметіонін підвищує рівень печінкового глютатіону у пацієнтів з ураженням печінки як алкогольного, так і неалкогольного ґенезу. Фолієва кислота (фолати) та вітамін B_{12} 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 у тканинах та кінцевої фази елімінації з періодом напіввиведення близько 1,5 години. Абсорбція при внутрішньом'язовому введенні є майже повною (96 %), максимальна плазмова концентрація досягається приблизно через 45 хвилин після застосування. Після внутрішнього застосування кишковорозчинних таблеток адеметіоніну максимальна плазмова концентрація є дозозалежною, становить 0,5–1 мг/л та досягається через

3–5 годин після прийому разової 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 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, у свою чергу, 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 ± 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 B_{12}).

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Є інформація про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Хоча роль адеметіоніну у даному випадку допускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію. Одна доза лікарського засобу містить 6,61 мг натрію (еквівалентно вмісту натрію у 16,80 мг столової солі). Це становить 0,3 % від рекомендованого ВООЗ максимального добового прийому натрію для дорослих (5 г столової солі).

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

Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів із прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну.

Оскільки недостатність вітаміну B_{12} та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість 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 B_{12} та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам з групи ризику рекомендується застосування вітаміну B_{12} та/або фолієвої кислоти (фолатів) згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів (див. розділ «Фармакологічні властивості. Метаболізм»).

Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося 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 з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ефективність застосування адеметіоніну для лікування депресії була продемонстрована в ході 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 приймають адеметіонін. У більшості випадків у перериванні терапії не було необхідності. Іноді відчуття тривожності зникало після зменшення дозування 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.

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

Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю.

Самогубство/суїцидальні думки. 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 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 важким депресивним розладом. При лікуванні пацієнтів з важким депресивним розладом слід проявляти велику обережність і вживати таких же самих заходів безпеки, як і при лікуванні пацієнтів з іншими психічними захворюваннями.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не

спостерігалося 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 можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти.

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

У деяких пацієнтів під час терапії адеметіоніном може виникнути запаморочення. У таких випадках 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 може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2–3 прийоми. Готувати розчин для ін'єкцій потрібно безпосередньо перед застосуванням.

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 800 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 препарат адеметіоніну у формі таблеток. 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 внутрішньо 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.

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.

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дослідження, що проводили з адеметіоніном, не включали достатню кількість пацієнтів літнього віку (тобто 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 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 розпочинаючи з найменшої рекомендованої дози, зважаючи на збільшену частоту 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. Про випадки передозування адеметіоніном повідомлялося рідко. При передозуванні лікарі мають звертатися до місцевих токсикологічних центрів. Рекомендується спостереження за пацієнтом та у разі потреби – застосування симптоматичного лікування.

Побічні реакції.

Небажаними реакціями, які найчастіше спостерігалися при застосуванні адеметіоніну, є головний біль, діарея та нудота.

Побічні реакції класифіковано за системами органів (згідно з MedDRA) та за частотою виникнення: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), поодинокі (≥1/10000, <1/1000), рідкісні (<1/10000).

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – біль у животі, діарея, нудота; нечасто – сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково–кишкова кровотеча, шлунково-кишкові розлади, блювання; поодинокі – здуття живота, езофагіт.

Загальні розлади та реакції у місці введення: нечасто – астенія, набряк, гіпертермія, озноб, реакції у місці введення, некроз у місці введення; поодинокі – 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-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – артралгія, м’язові судоми.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезії, дисгевзія.

Психічні розлади: 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, гіпотензія, флебіт.

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

Термін придатності.

Ліофілізат – 3 роки.

Розчинник – 3 роки.

Термін придатності кінцевого препарату визначається відносно того компонента (ліофілізат або розчинник), термін придатності якого закінчується раніше.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ^{o}C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

–

Несумісність.

Адеметіонін (розчин для ін’єкцій) не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію.

Упаковка.

По 400 мг ліофілізату у флаконі, по 5 флаконів з ліофілізатом у комплекті з розчинником (5 мл), по 5 ампул у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.