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, трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан.

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 з 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, 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, що 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 ˚С. 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 його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ГЕПАМЕТИОН®
(HEPAMETION)

Состав:
1 флакон с лиофилизатом содержит:
действующее вещество: S-аденозил-L-метионин 1,4-бутандисульфонат 760 мг в пересчете на адеметионин катион – 400 мг;
1 ампула с растворителем содержит: L-лизин, натрия гидроксид, воду для инъекций.
Лекарственная форма. Лиофилизат для раствора для инъекций.
Основные физико-химические свойства: лиофилизат – лиофилизированная масса от белого до слегка желтого цвета, свободная от посторонних частиц;
растворитель – прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета;
приготовленный раствор – прозрачный раствор без видимых частиц, от бесцветного до желтого цвета.
Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на пищеварительную систему и процессы метаболизма. Аминокислоты и их производные. Код АТХ А16А А02.
Фармакологические свойства.
Фармакодинамика.
S-аденозил-L-метионин (адеметионин) – натуральная аминокислота, которая присутствует практически во всех тканях и жидких средах организма. Адеметионин главным образом действует как коэнзим и донор метильной группы у реакциях трансметилирования, что является необходимым метаболическим процессом у человека и у животных. Перенос метильных групп (трансметилирования) также является необходимым метаболическим процессом при строительстве двойного фосфолипидного слоя в мембранах клеток и способствует текучести мембран.
Адеметионин способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Процесс трансметилирования с участием адеметионина является ключевым в образовании нейромедиаторов центральной нервной системы, включая катехоламины (допамин, норадреналин, адреналин), серотонин, мелатонин и гистамин.
Адеметионин также является предшественником в образовании физиологических сульфурированные соединений (цистеина, таурина,

глютатиона, коэнзима А и др.) у реакциях транссульфурирования. Глютатион, мощный антиоксидант в печени, играет важную роль в печеночной детоксикации. Адеметионин повышает уровень печеночного глютатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза. Фолиевая кислота (фолаты) и витамин B_{12} являются необходимыми конутриентамы в процессах метаболизма и восстановления адеметионина.

Фармакокинетика.

Абсорбция. У человека после внутривенного введения фармакокинетический профиль адеметионина является биэкспоненциальной и состоит с быстрой фазы выраженного распределения в тканях и конечной фазы элиминации с периодом полувыведения около 1,5 часа. Абсорбция при введении является почти полной (96 %), максимальная плазменная концентрация достигается через 45 минут после применения. После приема внутрь кишечнорастворимых таблеток адеметионина максимальная плазменная концентрация является дозозависимым, составляет 0,5–1 мг / л и достигается через 3–5 ч после приема разовой дозы от 400 мг до 1000 мг. Плазменная концентрация снижается до первоначального значения в течение 24 часов. Биодоступность после перорального применения повышается, если адеметионин применять между приемами пищи.

Распределение. 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 %.

Метаболизм. Реакции, в результате которых производится, усваивается и регенерируется адеметионин, называются циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзависимая метилаза использует адеметионин как субстрат для выработки S-аденозил-гомоцистеина, который затем гидролизируется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозил-гомоцистеин-гидролазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации в метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В конце концов, метионин может быть превращен в адеметионин, завершая цикл.

Выведение. В радиоизотопных исследованиях при пероральном применении радиоактивно меченого (метил ^{14}C) адеметионина у здоровых добровольцев выведение с мочой радиоактивного вещества составил 15,5 ± 1,5 % через 48 часов и выведение с фекалиями составило 23,5 ± 3,5 % через 72 часа, при этом в устойчивых пулах оставалось инкорпорированы примерно 60 % вещества.

Клинические характеристики.

Показания.

– Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени.
– Внутрипеченочный холестаз у беременных.
– Депрессивные синдромы.

Противопоказания.

Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например недостаточность цистатионин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B_{12}).

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Существуют данные о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Особенности применения.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободный от натрия. Одна доза лекарственного средства содержит 6,61 мг натрия (эквивалентно содержанию натрия 16,80 мг столовой соли). Это составляет 0,3 % от рекомендованного ВОЗ максимального суточного приема натрия для взрослых (5 г столовой соли).

Следует контролировать уровень аммиака у пациентов с прецирротическою или цирротическою стадией гипераммониемии, которые применяют таблетки адеметионина.

Поскольку недостаточность витамина B_{12} и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентрации адеметионина, пациентам группы риска (анемия, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний или образа питания, такого как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если обнаружена недостаточность, рекомендуется лечение витамином B_{12} и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. В случае невозможности проведения указанных исследований пациентам из группы риска рекомендуется применение витамина B_{12} и/или фолиевой кислоты (фолатов) в соответствии с инструкциями по медицинскому применению этих лекарственных средств (см. раздел «Фармакологические свойства. Метаболизм»).

Адеметионин не рекомендуется для применения пациентам с биполярными психозами. Сообщалось у пациентов, у которых произошел переход от депрессии до гипомании или мании при лечении адеметионином.

Опубликовано одно сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя возможность взаимодействия предполагается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Эффективность применения адеметионина для лечения депрессии была продемонстрирована в ходе краткосрочных клинических наблюдений (3–6 недель). Эффективность применения адеметионина продолжительностью более 6 недель для лечения депрессии неизвестна. Существует много способов лечения депрессии, поэтому пациенты должны проконсультироваться с врачом для определения оптимальной терапии. Пациентов следует предупредить о

необходимости информирования врача, если во время терапии адеметионином симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или ухудшаются.
Пациенты с депрессией обычно находятся в группе повышенного риска совершения суицида или других серьезных поступков, поэтому нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении адеметионином с целью контроля эффективности лечения симптомов депрессии.
Были сообщения о кратковременном появлении или усилении чувства тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев в прерывании терапии не было необходимости. Иногда чувство тревоги исчезало после уменьшения дозы или прекращения терапии.
Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.
Печеночная недостаточность. Фармакокинетические характеристики не отличаются у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим заболеванием печени.
Почечная недостаточность. Существуют ограниченные клинические данные по применению адеметионина пациентам с почечной недостаточностью. Таким пациентам адеметионин следует применять с осторожностью.
Самоубийство/суицидальные мысли. Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, суицидального поведения и самоубийства (суицидальных событиями). Риск сохраняется до наступления ремиссии при лечении депрессии. Существенного улучшения может не наблюдаться в течение первых недель лечения или в течение нескольких недель после начального курса терапии, поэтому пациентам с депрессией необходим тщательный контроль, пока не будет отмечаться улучшение состояния.
Другие психические заболевания, при которых применяют данный препарат, также могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, такие заболевания могут быть связаны с тяжелым депрессивным расстройством. При лечении пациентов с тяжелым депрессивным расстройством следует проявлять большую осторожность и применять те же меры безопасности, что и при лечении пациентов с другими психическими заболеваниями.
Применение в период беременности или кормления грудью.
В ходе клинических исследований у женщин, которых лечили адеметионином в III триместре беременности, не наблюдалось никаких побочных реакций. Адеметионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения польза для беременной / риск для плода.
В период кормления грудью адеметионин можно применять только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца.
Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

У некоторых пациентов во время терапии адеметионином может возникнуть головокружение. В таких случаях следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут влиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Способ применения и дозы.

Лечение может начинаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу по применению таблеток. Суточную дозу таблеток можно разделить на 2–3 приема. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением.

Начальная терапия

Внутривенно или внутримышечно: рекомендуемая доза составляет 5–12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 800 мг. Продолжительность начальной парентеральной терапии составляет 15–20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени.

Перорально (внутрь): для приема внутрь следует применять препарат адеметионина в форме таблеток. Рекомендуемая доза составляет 10–25 мг / кг массы тела в сутки. Начальная доза составляет 800 мг / сутки (2 таблетки), общая суточная доза не должна превышать 1600 мг (4 таблетки).

Поддерживающая терапия

Применять внутрь по 2–4 таблетки в сутки (800–1600 мг / сутки).

Длительность терапии зависит от тяжести течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Для внутримышечного или внутривенного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном прилагаемом растворителе непосредственно перед применением. Для введения необходимую дозу адеметионина нужно дальше развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора глюкозы (глюкозы) и проводить инфузию медленно в течение 1–2 часов. Неиспользованную часть раствора нужно выбросить.

Адеметионин не следует смешивать с щелочными растворами или растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за влияния повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения.

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования, которые проводили с адеметионином, не включали достаточное количество пациентов пожилого возраста (то есть пациентов в возрасте от 65 лет), для того чтобы можно было определить, есть ли разница в ответе на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами. Однако из имеющегося клинического опыта различий в реакциях на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами не выявлено. В общем подбор дозы для пациентов пожилого возраста необходимо проводить осторожно, обычно начиная с минимальной рекомендованной дозы, учитывая увеличенную частоту снижения печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение лекарственных средств.

Дети. Безопасность и эффективность применения адеметионина детям не установлены.

Передозировка.

О случаях передозировки адеметионином сообщалось редко. При передозировке врачи должны обращаться в местные токсикологические центры. Рекомендуется наблюдение за пациентом и в случае необходимости – применение симптоматического лечения.

Побочные реакции.

Нежелательными реакциями, которые чаще всего наблюдались при применении адеметионина являются головная боль, диарея и тошнота.

Побочные реакции классифицированы по системам органов (согласно MedDRA) и по частоте возникновения: очень часто (≥1 / 10), часто (≥1 / 100, <1/10), нечасто (≥1 / 1000, <1/100) , единичные (≥1 / 10000, <1/1000), редкие (<1/10000).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диарея, тошнота; нечасто – сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно–кишечная боль, желудочно–кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота; единичные – вздутие живота, эзофагит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – астения, отек, гипертермия, озноб, реакции в месте введения, некроз в месте введения; единичные – недомогание.

Со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность, анафилактоидные реакции или анафилактические реакции (например гиперемия, одышка, бронхоспазм, боль в спине, дискомфорт в грудной клетке, изменения артериального давления (гипотензия, гипертензия) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия)).

Инфекции и инвазии: нечасто – инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нечасто – артралгия, мышечные судороги.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезии, дисгевзия.

Психические расстройства: часто – тревожность, бессонница; нечасто – ажитация, спутанность сознания.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – отек гортани.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – зуд; нечасто – гипергидроз, ангионевротический отек, аллергические кожные реакции (например сыпь, зуд, крапивница, эритема).

Со стороны сосудов: нечасто – приливы, гипотензия, флебит.

Редко сообщалось о суицидальных мыслях / поведении у пациентов с депрессивными синдромами (см. раздел «Особенности применения»).

Срок годности.

Лиофилизат – 3 года.

Растворитель – 3 года.

Срок годности конечного препарата определяется относительно того компонента (лиофилизат или растворитель), срок годности которого заканчивается раньше.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.
Несовместимость. Адеметионин (раствор для инъекций) не следует смешивать со щелочными растворами или растворами, содержащими ионы кальция.
Упаковка. По 400 мг лиофилизата во флаконе, по 5 флаконов с лиофилизатом в комплекте с растворителем (5 мл) по 5 ампул в картонной пачке.
Категория отпуска. По рецепту.
Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».
Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности. Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.