

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**12.05.2017 №509**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№UA /15978/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ГЕПАМЕТІОН®**  
**(HEPAMETION)**

**Склад:**

1 флакон з ліофілізатом містить:

*діюча речовина:* S-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфат 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. Код АТХ А16А А02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін) – натуральна амінокислота, що присутня практично у всіх тканинах і рідких середовищах організму. Адеметіонін насамперед діє як коензим і донор метильної групи у багатьох реакціях трансметилування, важливого метаболічного процесу у людини та у тварин. Перенесення метильних груп (трансметилування) адеметіоніну також є важливим метаболічним процесом при будівництві фосфоліпідної мембрани клітин і відіграє роль в плинності мембран.

Адеметіонін здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Високі концентрації адеметіоніну впливають на процеси трансметилування, які є дуже важливими у мозковій тканині, завдяки впливу на метаболізм катехоламінів (допаміну, адреналіну, норадреналіну), індоламінів (серотоніну, мелатоніну) та гістаміну.

Адеметіонін є попередником в утворенні фізіологічних сульфурованих сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А та ін.) у реакціях транссульфування. Глутатіон, найпотужніший антиоксидант, є важливим компонентом для печінкової детоксикації. Адеметіонін підвищує рівень глутатіону у пацієнтів з ураженням печінки як алкогольного, так і неалкогольного генезу.

Фолієва кислота і вітамін В<sub>12</sub> є есенційними конутрієнтами в процесах метаболізму і відновлення адеметіоніну.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* У людини після внутрішньовенного введення фармакокінетичний профіль адеметіоніну є біекспоненційним зі швидкою фазою розподілу в тканинах та кліренсом із періодом напіввиведення близько 1,5 години. Абсорбція при внутрішньом'язовому

введенні – 96 %, максимальна плазмозна концентрація досягається через 45 хв після застосування. Плазмові концентрації знижуються до початкових значень протягом 24 годин.

*Розподіл.* Об'єм розподілу становить 0,41 і 0,44 л/кг для доз адеметіоніну 100 мг і 500 мг відповідно. Зв'язування з білками сироватки крові незначне і становить  $\leq 5\%$ .

*Метаболізм.* Процес метаболізму адеметіоніну є циклічним і називається циклом адеметіоніну. На першому етапі цього циклу адеметіонінзалежна метилаза використовує адеметіонін як субстрат для продукції S-аденозилгомоцистеїну, який потім гідролізується до гомоцистеїну та аденозину за допомогою S-аденозилгомоцистеїнгідралази. Гомоцистеїн, у свою чергу, піддається зворотній трансформації до метіоніну шляхом переносу метильної групи від 5-метилтетрагідрофолату. Нарешті, метіонін може бути перетворений в адеметіонін, завершуючи цикл.

*Виведення.* Виведення з сечею радіоактивно міченого (метил  $^{14}\text{C}$ ) адеметіоніну у здорових добровольців при пероральному застосуванні радіоактивної речовини становило  $15,5 \pm 1,5\%$  через 48 годин і виведення з фекаліями становило  $23,5 \pm 3,5\%$  через 72 години, при цьому в стійких пулах залишалось інкорпоровано приблизно 60 % речовини.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки.
- Внутрішньопечінковий холестаза 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  $\text{B}_{12}$ ).

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.***

Оскільки недостатність вітаміну  $\text{B}_{12}$  і фолієвої кислоти може викликати зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або ймовірність 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  $\text{B}_{12}$  та/або фолієвою кислотою до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам з групи ризику рекомендується застосування вітаміну  $\text{B}_{12}$  та/або фолієвої кислоти згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів (див. «Фармакологічні властивості. Метаболізм»).

Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам з біполярними психозами. У деяких пацієнтів відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном.

Існують дані про застосування адеметіоніну для лікування депресії в короткотривалих клінічних спостереженнях (3-6 тижнів). Ефективність застосування адеметіоніну тривалістю більше 6 тижнів для лікування депресії невідома. Пацієнтів слід попередити про необхідність інформування лікаря, якщо під час терапії адеметіоніном симптоми їх захворювання (депресії) не проходять або погіршуються. Пацієнти з депресією зазвичай знаходяться в 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.

Існує інформація про короткотривалу появу або посилення відчуття тривоги у пацієнтів, що приймають адеметіонін. У більшості випадків у перериванні терапії не було необхідності. В деяких випадках почуття тривоги зникало після зменшення дози 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 і пацієнтів з хронічним захворюванням печінки.

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

*Ниркова недостатність.* Відповідних досліджень не проводилося, тому таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю.

*Самогубство/суїцидальні думки.* Депресія пов'язана з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, суїцидальної поведінки і самогубства (самогубства або пов'язаними з ним подіями). Ризик зберігається до настання ремісії при лікуванні депресії. Суттєвого покращення може не спостерігатися протягом перших тижнів лікування або кількох тижнів після початкового курсу терапії, тому за пацієнтами з депресією необхідний ретельний нагляд, поки не буде відзначитися поліпшення стану.

Інші психічні захворювання, при яких застосовують цей 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 застосовувати ті ж самі заходи безпеки, що і при лікуванні пацієнтів з іншими психічними захворюваннями.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Застосування високих доз адеметіоніну у III триместрі вагітності не викликало будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін в I і II триместрі вагітності слід застосовувати тільки після ретельної оцінки лікарем співвідношення користь для жінки/ризик для плода.

У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли користь від його застосування для жінки переважає 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.**

Внутрішньовенне введення необхідно проводити дуже повільно.

Лікування зазвичай починають з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або відразу із застосування таблеток. 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 повинна 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.

Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально.

Ліофілізований порошок необхідно розчинити в спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Препарат можна вводити у вигляді внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій. Внутрішньовенне введення проводити дуже повільно. 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 білого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування.

#### *Пацієнти літнього віку*

З наявних даних про використання адеметіоніну не було виявлено відмінностей в реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Лікування пацієнтів літнього віку рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози, зважаючи на зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, наявність супутніх патологічних станів і застосування інших лікарських засобів.

*Діти.* Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені.

**Передозування.** Про випадки передозування адеметіоніном повідомлялося рідко. При передозуванні рекомендується спостереження за пацієнтом та у разі потреби – застосування симптоматичного лікування.

#### **Побічні реакції.**

*Інфекції та інвазії:* інфекції сечовивідних шляхів.

*Психічні розлади:* сплутаність свідомості, безсоння, тривога.

*Неврологічні розлади:* запаморочення, головний біль, парестезії.

*Кардіальні порушення:* серцево-судинні розлади.

*Судинні розлади:* припливи, поверхневий флебіт.

*Шлунково-кишкові розлади:* здуття живота, біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, езофагіт, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкові розлади, шлунково-кишкова кровотеча, нудота, блювання.

*Розлади гепатобіліарної системи:* печінкова коліка, цироз печінки.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* гіпергідроз, свербіж, шкірні реакції, реакції у місці введення (дуже рідко – з некрозом шкіри), ангіоневротичний набряк, алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, свербіж, кропив'янка, еритема).

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* артралгія, м'язові судоми.

*Загальні розлади та порушення в місці введення:* астенія, озноб, реакції у місці введення, грипоподібні симптоми, нездужання, периферичні набряки, гіпертермія.

*Порушення з боку імунної системи:* гіперчутливість, анафілактоїдні реакції або анафілактичні реакції (наприклад припливи, диспноє, бронхоспазм, біль у спині,

дискомфорт у грудній клітці, зміни артеріального тиску (гіпотензія, гіпертензія) або частоти пульсу (тахікардія, брадикардія)).

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* набряк гортані.

Рідко повідомлялося про суїцидальні думки/поведінку (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.

**Дата останнього перегляду.**