

**Резюме плану управління ризиками лікарського засобу
ГЕПАМЕТІОН[®], ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 500 мг,
по 5 флаконів з ліофілізатом у комплекті з 5 ампулами розчинника по 5 мл
в контурній чарунковій упаковці;
по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці
(МНН – Ademetonine)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Застосовується при показаннях: внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних.

Хронічні захворювання печінки є однією з основних проблем хвороб в світі. За даними ВООЗ, понад 2 млрд людей страждають на патологію печінки, а смертність таких пацієнтів за останні 20 років збільшилася вдвічі. Хронічні захворювання печінки та їх ускладнення негативно впливають на якість та тривалість життя пацієнтів.

Будь-який патологічний процес, що протікає в межах печінки, може супроводжуватися порушенням відтоку жовчі. Ураження печінки у пацієнтів молодого віку найчастіше може виникнути в зв'язку з прийомом аспірину, вальпроєвої кислоти, в літньому віці – після вживання ізоніазиду, парацетамолу, галотана. Регулярне вживання алкоголю, а також кількох гепатотоксичних лікарських засобів потенціює гепатотоксичність кожного з них. Ризик розвитку гепатиту з холестазом в післяопераційний період в результаті застосування галотанового наркозу становить 1 на 10 000 пацієнтів, а після застосування такого наркозу більше двох разів – збільшується до 7 на 10 000. Приблизно у 20% хворих, які приймають ізоніазид, через 4-6 міс після початку лікування може розвинутися гепатит з низьким ступенем активності без явних клінічних проявів. Ризик виникнення гепатиту з розгорнутою клінічною картиною становить 0,3% у осіб у віці від 20 до 34 років, 1,2% – від 35 до 49 років і 2,3% – старше 50 років.

Холестатичний гепатоз вагітних (або внутрішньопечінковий холестаза вагітних – ВПХВ) це холестатичне захворювання, що характеризується появою у II або III триместрі вагітності свербіж, підвищеного рівня амінотрансфераз і жовчних кислот (ЖК), зміною активності печінкових ферментів, і також характеризується спонтанним зникненням ознак і симптомів протягом двох-трьох тижнів після пологів. Частота виникнення ВПХВ коливається в різних

країнах до країни від 0,5 % до 28 % вагітностей. Поширеність залежить від генетичних і екологічних факторів і коливається між популяціями по всьому світу. Відомості про поширеність ВПХВ в нашій країні відсутні.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Власних клінічних досліджень заявником ЛЗ ГЕПАМЕТІОН[®], ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 500 мг, не проводилося. Дані про ефективність та безпеку застосування препарату ґрунтуються на тривалому ефективному застосуванні в медичній практиці діючих речовин ЛЗ – адеметіоніну.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 84 пацієнтів при неалкогольній жировій хворобі печінки вивчали застосування адеметіоніну. В результаті досліджень зареєстровано нормалізацію рівня лабораторних показників, щодо функціонування печінки через 10 днів у 86,2% пацієнтів, які приймали препарат у дозі 1200 мг на добу та через 1 місяць у 81,5% пацієнтів, які отримували адеметіонін у дозі 800 мг на добу (дозозалежний ефект). Також відзначалося зменшення вираженості холестазу, втоми, шкірного свербіжу та жовтяниці.

У 4 клінічних випробуваннях, в яких брали участь загалом 639 пацієнтів з холестазом внаслідок гострого або хронічного захворювання печінки, адеметіонін був ефективний при внутрішньопечінковому холестазі вагітності (ВХВ), суттєво зменшував свербіж та покращував показники порушення функції печінки. Більше того, лікування адеметіоніном зменшувало частоту передчасних пологів.

У клінічному дослідженні, в якому брали участь 55 пацієнтів, при якому пацієнтки отримували адеметіонін внутрішньовенно на початку внутрішньопечінкового холестазу у вагітних, протягом 10-30 днів. Було зареєстровано покращення лабораторних показників. Свербіж зменшився у 15 пацієнтів та зник у 40 пацієнтів. Побічних реакцій не спостерігалось. Випадків передчасних пологів не було, і всі новонароджені мали нормальний результат балів за шкалою Апгар (середнє значення 8,2) і мали нормальну вагу для терміну вагітності.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Препарат застосовується лише дорослим через недостатній досвід застосування дітям. Досвід застосування препарату в період годування груддю недостатній.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки.

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості	У хворих з підвищеною індивідуальною чутливістю можуть виникати побічні реакції у вигляді анафілактоїдної реакції або анафілактичної реакції (наприклад гіперемії, диспное, бронхоспазму, болю у спині, дискомфорту у грудній клітці, змін артеріального тиску (гіпотензії, гіпертензії) або частоти пульсу (тахікардії, брадикардії)), або свербіжем; гіпергідрозу, ангіоневротичного набряку, алергічних шкірних реакцій (наприклад висипу, свербіжжю, кропив'янки, еритеми).	Препарат протипоказаний при підвищеній чутливості до будь-якого компонента препарату. При появі реакцій гіперчутливості прийом препарату слід припинити і звернутися до лікаря. Ризик розвитку реакцій гіперчутливості, пов'язаних з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах «Протипоказання» та «Побічні реакції».
Недостатність синтезу вітаміну В ₁₂ та фолієвої кислоти	Протипоказаний до застосування пацієнтам з генетичними дефектами, що впливають на метіоніновий цикл та/або	Не застосовувати препарат пацієнтам із дефектом метаболізму вітаміну В ₁₂ . Пацієнтам з групи ризику необхідно регулярно проводити

	<p>спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂).</p>	<p>аналіз крові для перевірки плазмових рівнів вітаміну B₁₂ та фолієвої кислоти. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B₁₂ та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам з групи ризику рекомендується застосування вітаміну B₁₂ та/або фолієвої кислоти (фолатів) згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів.</p> <p>При появі побічних реакцій прийом препарату слід припинити і звернутися до лікаря.</p> <p>Ризик недостатності синтезу вітаміну B₁₂ та фолієвої кислоти, в разі необхідності застосування лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування».</p>
<p>Хибність результатів певних лабораторних тестів</p>	<p>Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂).</p>	<p>Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів. Тому пацієнтам, що застосовують адеметіонін рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові.</p>

		<p>При прийом препаратів слід повідомити про це лікаря при необхідності проходження лабораторних тестів.</p> <p>Ризик хибності результатів певних лабораторних тестів, пов'язаних з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування».</p>
--	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Одночасне застосування з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами, препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан	Лікар повинен також враховувати можливість розвитку побічних реакцій на препарати, при одночасному застосуванні з ЛЗ ГЕПАМЕТІОН®. Відомо про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Через це, хоча можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан.
Психічні розлади	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. Пацієнти з депресією зазвичай знаходяться у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під

	час лікування адеметіоніном з метою належного виявлення та 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.
--	---

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період годування груддю	У період годування груддю адеметіонін можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти.
Застосування дітям	Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

До препарату ГЕПАМЕТІОН[®], ліофілізат для розчину для ін'єкцій, по 500 мг, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Лікарський засіб ГЕПАМЕТІОН[®], ліофілізат для розчину для ін'єкцій, по 500 мг, не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Лікарський засіб ГЕПАМЕТІОН[®], ліофілізат для розчину для ін'єкцій, по 500 мг, в плані післяреєстраційного розвитку не запланований.

VI.2.7. Зведена таблиця змін у плані управління ризиками з часом

План управління ризиками надається вперше для реєстрації лікарського засобу ГЕПАМЕТІОН[®], ліофілізат для розчину для ін'єкцій, по 500 мг.