



TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

E.M.Ağayev

3 aprel

2024-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

LEGEND 400 mq/5 ml inyeksiya məhlulu hazırlamaq üçün toz və həlledici
LEGEND

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Ademetionine

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 flakonda 400 mq ademetioninə ekvivalent olan 760 mq
S-Adenozil-L-metionin 1,4-butandisulfonat vardır.

Köməkçi maddələr (həlledici): L-Lisin, natrium hidroksid, inyeksiya üçün su.

Təsviri

Toz

Ağdan ağımtıl rəngə qədər tozdur.

Həlledici

Şəffaf sarımtıl məhluldur.

Farmakoterapevtik qrupu

Amin turşuları və törəmələri.

ATC kodu: A16AA02.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

S-Adenozil-L-metionin (ademetionin) – orqanizmdə ademetionin çatışmazlığını aradan qaldırır və əsasən qaraciyərdə və beyində ademetioninin sintezini stimule edir.

Ademetionin zülalların hüceyrə membranı fosfolipidlərinin, hormonların, neyromediatorların və s-metilləşmə reaksiyalarında metil qrupunun donorudur. Transsulfatlaşma reaksiyalarında fizioloji tiol birləşmələrinin – sistein, taurin, qlütationun (hüceyrə detoksikasiyasının oksidləşmə-reduksiya mexanizmini təmin edir), KoA və s. törəməsidir. Dekarboksilləşmədən sonra aminopropilləşmə reaksiyalarında poliaminlərin-putressinin (hüceyrə regenerasiyasının və hepatositlərin proliferasiyasının stimulyatoru), ribosomların strukturuna daxil olan spermidin və sperminin törəməsi kimi iştirak edir.

Ademetionin antixolestatik təsirə malikdir. Xolestazın (ödənin sintezi və axınının pozulması) paycıqdaxili formasında effektivdir. Antixolestatik təsir hepatositlərdə fosfatidilxolin sintezinin stimulyasiyası nəticəsində membran polyarizasiyasının yüksəlməsi ilə əlaqədardır. Bu öd turşularının (ÖT) hepatosit membranları ilə assosiasiya olunan transport sistemlərinin funksiyalarını yaxşılaşdırır və ÖT-nin öd çıxarıcı yollara keçməsinə şərait yaradır. ÖT detoksikasiyasını stimule edir-hepatositlərdə konyuqasiya olunmuş və sulfatlaşmış ÖT-nin miqdarını artırır. Taurinlə konyuqasiya ÖT-nin həll olunmasını və onların hepatositlərdən xaric

olunmasını artırır. Sulfatlaşma böyrəklərdən eliminasiyanı, hepatosit membranından keçməni və ödlə xaric olunmanı təmin edir. Bundan başqa sulfatlaşmış ÖT qaraciyər hüceyrələrinin membranını sulfatlaşmamış ÖT-nin (qaraciyərdaxili xolestazda hepatositlərdə yüksək konsentrasiyalarda olur) toksiki təsirindən qoruyur.

Antidepressiv təsir ademetionin ilə müalicənin ilk həftəsində başlayır və ikinci həftədə sabitləşir. Amitriptilinə rezistent olan təkrarlanan endogen və nevroitik depressiyalar zamanı ademetionin effektiv təsir göstərir. Depressiyaların residivlərinin qarşısını alır.

Ademetionin ilə müalicə qaraciyərdaxili xolestaz sindromu ilə müşayiət olunan qaraciyərin diffuz xəstəlikləri zamanı (sirroz, hepatit) biokimyəvi göstəricilərdə (qələvi fosfatazanın, transferazanın və s. aktivliyində, sərbəst bilirubinin səviyyəsində) dəyişikliklərin baş verməsinə və dəridə olan qaşınmaların azalmasına səbəb olur.

Astenik sindromun ademetionin ilə müalicəsi zamanı xəstələrin 54%-də simptomların aradan qalxması, 46%-də isə simptomların intensivliyinin azalması müşahidə edilmişdir.

Müalicə başa çatdıqdan sonra 3 ay ərzində preparatın antiastenik, antixolestatik və hepatoprotektiv təsirləri saxlanılır. Hepatotoksik təsirli dərman vasitələrinin (parasetamol və s.) qəbulu ilə əlaqədar olaraq meydana çıxan hepatopatiyalar zamanı ademetioninin effektivliyi sübut olunmuşdur. Qaraciyər zədələnməsi ilə müşayiət olunan opioid narkomaniyanın müalicəsi zamanı abstinent sindromunun klinik təzahürünün repressiyası, qaraciyərin funksional vəziyyətinin yaxşılaşması, antidepressiv təsirin və mikrosomal oksidləşmə proseslərinin fəallaşması qeydə alınmışdır. Osteoartritdən əziyyət çəkən xəstələrə ademetioninin empirik təyini ağrı sindromunun azalmasına, proteoqlikanların sintezinin və qığırdaq toxumasının regenerasiyasının stimulyasiyasına səbəb olmuşdur.

Farmakokinetikası

Ademetionin venadaxili yeridildikdən sonra qısa müddət ərzində toxumalara paylanır. Yarımparçalanma müddəti təxminən 1,5 saat təşkil edir ($T_{1/2}$ – 1,5 saat). Əzələdaxili yeridildikdə biotransformasiya 96%-dir. Plazmada pik konsentrasiya preparatın istifadəsindən 45 dəqiqə sonra müşahidə olunur. Plazma zülalları ilə cüzi dərəcədə birləşir. Hematoensefalik baryeri keçir. Yeridilmə üsulundan asılı olmayaraq onurğa mayesində ademetioninin konsentrasiyasının əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edilir. Qaraciyərdə metabolizmə uğrayır. Orqanizmə yeridilən dozanın təxminən yarısı böyrəklərlə (sidik vasitəsilə) dəyişilməmiş şəkildə xaric olur.

Preparatın istifadəsinin təhlükəsizliyinə dair preklinik məlumat

Toksikoloji araşdırmalar nəticəsində ademetioninin orqanlarda toksiki cəhətdən heç bir əhəmiyyətli dəyişiklik törətmədiyini müəyyən edilmişdir. Birdəfəlik və ya təkrari dozaların toksikliyi, reproduktiv toksiklik və mutagen təsiri üzrə aparılan tədqiqatlar nəticəsində heç bir toksiki təsir aşkar edilməyib.

Ademetionin hamiləlik zamanı təyin edildikdə embrionun və ya dölün böyüməsi və inkişafına heç bir əlavə təsir göstərmir. Bununla belə nəzərə almaq lazımdır ki, ademetionin hamiləliyin I və II trimestrlərində yalnız mütləq göstəriş olduqda və həkimin birbaşa nəzarəti altında istifadə edilə bilər.

Ademetioninin laktasiya dövründə təyininə yalnız birbaşa mütləq göstəriş olduqda yol verilə bilər.

İstifadəsinə göstərişlər

- Qaraciyərdaxili xolestaz (ödə durğunluğu), o cümlədən hamiləlik zamanı.
- Qaraciyər zədələnmələri, o cümlədən toksik, alkoqol, virus və dərman mənşəli (antibiotiklər, şişəleyhinə preparatlar, vərəməleyhinə preparatlar, virusəleyhinə preparatlar, trisiklik antidepressantlar, peroral kontraseptivlər).
- Qaraciyər sirrozu və sirrozünü vəziyyətlər.
- Depressiv (ikincili də daxil olmaqla) və abstinent sindromlar.

Əks göstərişlər

Preparata qarşı yüksək həssaslıq.

Metioninin dövrünə təsir edən, homosistinuriyaya və / və ya hiperhomosisteinemiya səbəb olan (Sistationin beta-sintaza çatışmazlığı, sianokobalamin metabolizminin pozulması) genetik pozulmalar.

18 yaşa qədər uşaqlar.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Ademetionin ilə digər dərman vasitələri, qida əlavələri və ya müxtəlif növ qidalar arasında hər hansı qarşılıqlı təsir aşkar edilməmişdir.

Nəzərə almaq lazımdır ki, maksimal sutkalıq doza 1600 mq-dır və bu doza həddinin aşılmasına yol vermək olmaz.

Ademetioninin uşaqlara təyini məsləhət deyil, belə ki, təhlükəsizliyi və effektivliyi öyrənilməmişdir.

Bipolyar pozğunluqları olan xəstələrdə istifadə edilməsi tövsiyə olunmur.

Venadaxili inyeksiya çox yavaş sürətlə yeridilməlidir.

Məhlul istifadə edilməzdən dərhal öncə hazırlanır. Liofilizə olunmuş tozun rəngində dəyişiklik olarsa, istifadə edilməməlidir.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Preparatı digər antidepressantlarla, xüsusilə trisiklik və monoaminooksidaza inhibitorları ilə birgə istifadə etdikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Ademetionin istifadə edildiyi zaman alkoqol qəbuluna yol vermək olmaz.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Ehtiyac olarsa hamilələrdə konkret klinik göstərişlərdə (məsələn, xolestaz, hamiləlik zamanı ürəkbulanma) ademetionin istifadə etmək olar. Hamiləliyin son aylarında ademetioninin istifadəsi zamanı əlavə təsirlər haqda məlumat yoxdur. Birinci trimestrdə yalnız mütləq göstəriş olarsa ademetionindən istifadə etmək olar.

Laktasiya

Laktasiya zamanı ademetionin yalnız fayda və risklərin dəyərləndirilməsinə əsasən təyin edilə bilər.

Reproduktivlik

Məlumat yoxdur.

Nəqliyyat vasitəsinə və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Preparatın nəqliyyat vasitəsinə və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri müəyyən edilməyib.

İstifadə qaydası və dozası

Ümumi terapevtik dozalanma: 15-20 gün müddətində hər gün bir ampul venadaxili və ya əzələdaxili yeridilir.

İstifadə etməzdən bilavasitə öncə liofilizə edilmiş toz (vakuum şəraitində qurudulmuş) həlledicidə həll edilməlidir. Venadaxili təyinat zamanı preparat yavaş-yavaş yeridilməlidir.

Hər bir göstəriş üçün dozalanma fərdi olaraq həkim tərəfindən təyin edilir. Həkim tərəfindən hər hansı xüsusi təyinat olmazsa, preparat aşağıdakı dozalanmada təyin edilməlidir:

Depressiv sindromlar

400 mq/sut dozada 15-20 gün ərzində venadaxili və ya əzələdaxili yeridilir.

Qaraciyər patologiyaları

400-800 mq/sut dozada 2 həftə ərzində venadaxili və ya əzələdaxili yeridilir.

Əlavə təsirləri

Ademetioninlə müalicə dövründə ən çox rast gəlinən əlavə təsirlər başağrı, diareya və ürəkbulanma olmuşdur.

Aşağıda sadalanan əlavə təsirlər ademetioninin istifadəsilə nəzarət edilən klinik tədqiqatlarda müşahidə edilən müəyyən edilmiş tezliklə ($n=1922$) və spontan məlumatlardan əldə edilmişdir. Əlavə təsirlərin tezliyi aşağıdakı parametrlərlə təyin edilir: çox tez-tez ($\geq 1/10$); tez-tez ($\geq 1/100 - < 1/10$); bəzən ($\geq 1/1000 - < 1/100$); nadir hallarda ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); çox nadir hallarda ($< 1/10000$); məlum deyil (əldə olan məlumatlara görə tezliyi qiymətləndirmək mümkün deyil).

İnfeksiyon və parazitar xəstəliklər: bəzən-sidikçıxarıcı yolların infeksiyası.

İmmun sistemdə baş verən pozğunluqlar: bəzən - yüksək həssaslıq, anafilaktoid və ya anafilaktik reaksiyalar (əsasən dərinin hiperemiyası, təngnəfəslik, bronxospazm, kürəkdə ağrı, döş qəfəsi nahiyyəsində diskomfort, arterial təzyiqin (arterial hipotenziya, arterial hipertenziya) və ya nəbz tezliyinin dəyişməsi (taxikardiya, bradikardiya)).

Psixi pozğunluqlar: tez-tez - həyəcan hissi, yuxusuzluq; bəzən-narahatlıq, şüurun dumanlanması.

Sinir sistemində baş verən pozğunluqlar: tez-tez-basağrı; bəzən-başgicəllənmə, paresteziya, disgevziya.

Damarlarda baş verən pozğunluqlar: bəzən-istibasma, arterial hipotenziya, flebit.

Tənəffüs sistemində, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarında baş verən pozğunluqlar: bəzən-qırılaq ödəmi.

Mədə-bağırsaq sistemində baş verən pozğunluqlar: tez-tez - qarın nahiyyəsində ağrı, diareya, ürəkbulanma; bəzən-ağızda quruluq, dispepsiya, meteorizm (köp), mədə-bağırsaq ağrısı, mədə-bağırsaq pozuntusu, mədə-bağırsaq qanaxması qusma; nadir hallarda - qarında köp, ezofagit.

Dəridə və dərialtı toxumada baş verən pozğunluqlar: tez-tez - qaşınma; bəzən- aşırı tərləmə, angionevrotik ödem, allergik dəri reaksiyaları (əsasən, dəri səpgisi, qaşınma, övrə, eritema).

Skelet-əzələ və birləşdirici toxuma sistemində baş verən pozğunluqlar: bəzən - artralgiya, əzələ qıcolmaları.

Ümumi və yeridilmə nahiyyəsində baş verən pozğunluqlar: bəzən - asteniya, ödem, qızdırma (hipertermiya), titrətmə, yeridilmə nahiyyəsində reaksiya, yeridilmə nahiyyəsində nekroz; nadir hallarda - ümumi süstlük.

Əlavə təsirlər barədə məlumatın verilməsi

Dərman vasitəsinin qeydiyyatından sonra əlavə təsirlər barədə məlumatın verilməsi vacibdir. Pasiyentlərdə bu dərman vasitəsinə qarşı ciddi əlavə təsirlər aşkar edildikdə və ya bu bölmədə qeyd edilməyən əlavə təsirlər yarandıqda, müvafiq Milli farmakonəzarət sisteminə məlumat verməlidirlər.

Doza həddinin aşılması

Doza həddinin aşılması halları müşahidə edilməyib.

Buraxılış forması

400 mq/5 ml inyeksiya məhlulu hazırlamaq üçün toz və həlledici.

İnyeksiya məhlulunun hazırlanması üçün toz, şüşə flakonda. 5 ml həlledici şüşə ampulda. 5 flakon və 5 ampul içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

30°C-dən aşağı temperaturda, uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır. Flakondakı ağ tozun rəngi temperatur təsirindən dəyişdikdə, preparatı istifadə etmək olmaz.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti
Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Biomedica Foscama Industria Chimico Farmaceutica S.p.A.
Via Morolense, 87, 03013 Ferentino (FR) - İtaliya.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

BIH Pharmaceuticals Ltd.
Sofia-1404 Triadica district, Kostenski Vodopad str. 45/V/3 - Bolqarıstan.