

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ГЕПТРАЛ®
(HEPTRAL®)

Состав:

действующее вещество: адеметионин;

1 флакон с лиофилизированным порошком содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфоната, что соответствует 400 мг катиона адеметионина;

вспомогательные вещества: растворитель содержит L-лизин, натрия гидроксид, воду для инъекций.

Лекарственная форма. Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства:

порошок лиофилизированный – лиофилизированная масса от практически белого до желтоватого цвета, свободная от посторонних частиц; *растворитель* – прозрачная жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета, свободная от посторонних частиц; *приготовленный раствор* – прозрачный раствор без видимых частиц, от бесцветного до желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. 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, прежде всего, действует как коэнзим и донор метильной группы во многих реакциях трансметилирования, что является важным метаболическим процессом у человека и у животных. Перенос метильных групп (трансметилирование) адеметионина также является важным метаболическим процессом при построении фосфолипидной мембраны клеток и играет роль в текучести мембран.

Адеметионин способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Высокие концентрации адеметионина влияют на процессы трансметилирования, являющиеся очень важными в мозговой ткани, благодаря влиянию на метаболизм катехоламинов (допамина, адреналина, норадреналина), индоламинов (серотонина, мелатонина) и гистамина.

Адеметионин является предшественником в образовании физиологических сульфурованных соединений (цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А и др.) в реакциях транссульфирования. Глутатион, мощнейший антиоксидант, является важным компонентом для печеночной детоксикации. Адеметионин повышает уровень глутатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза.

Фолиевая кислота и витамин В₁₂ являются эссенциальными конутриентами в процессах метаболизма и восстановления адеметионина.

Фармакокинетика.

Абсорбция. У человека после внутривенного введения фармакокинетический профиль адеметионина является биэкспоненциальным с быстрой фазой распределения в тканях и клиренсом с периодом полувыведения около 1,5 ч. Абсорбция при внутримышечном введении – 96 %, максимальная плазменная концентрация достигается через 45 мин после применения. После приема внутрь кишечнорастворимых таблеток адеметионина (400-1000 мг) достигаемая максимальная плазменная концентрация является дозозависимой и составляет 0,5-1 мг/л через 3-5 часов. Биодоступность после перорального применения повышается, если адеметионин

применяют между приемами пищи. Плазменная концентрация снижается к исходному значению в течение 24 часов.

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 $\leq 5\%$.

Метаболизм. Процесс метаболизма адеметионина является циклическим и называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзависимая метилаза использует адеметионин как субстрат для продукции S-аденозилгомоцистеина, который потом гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозилгомоцистеингидралазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В конечном итоге, метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Выведение. В исследованиях клиренса веществ, меченных радиоактивной меткой, при пероральном применении радиоактивно меченого (метил ^{14}C) адеметионина у здоровых добровольцев выведение с мочой радиоактивного вещества составляло $15,5 \pm 1,5\%$ через 48 часов и выведение с фекалиями составляло $23,5 \pm 3,5\%$ через 72 часа, при этом в стойких пулах оставалось инкорпорированным приблизительно 60% вещества.

Клинические характеристики.

Показания.

- Внутривенный холестаза у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени;
- внутривенный холестаза 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 действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата (см. раздел «Состав»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Сообщалось о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего 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 (см. «Особенности применения»).

Особенности применения.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободное от натрия.

Внутривенное введение необходимо проводить очень медленно.

Поскольку недостаточность витамина B_{12} и фолиевой кислоты может привести к уменьшению концентрации адеметионина, пациентам из группы риска (анемия, заболевание печени, беременность или возможность развития витаминной недостаточности из-за других болезней 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 до или во время применения адеметионина. В случае невозможности проведения указанных исследований пациентам из

группы риска рекомендуется применение витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты согласно инструкций по медицинскому применению этих лекарственных средств (см. «Фармакологические свойства. Метаболизм»).

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

Опубликовано одно сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего 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 (см. «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 длительностью 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 по совершению суицида или других серьезных поступков, поэтому нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью контроля эффективности лечения.

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 дозирования либо 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, принимающих 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.

Следует контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипераммониемии, применяющих таблетки адеметионина.

Почечная недостаточность. Существуют ограниченные клинические данные в отношении применения адеметионина у пациентов с почечной недостаточностью. У таких пациентов адеметионин следует применять с осторожностью.

Самоубийство/суицидальные мысли.

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, суицидального поведения и самоубийства (суицидальных событий). Риск сохраняется до наступления ремиссии при лечении депрессии. Существенного улучшения может не произойти в течение первых недель лечения или в течение нескольких недель после начального курса терапии, поэтому за пациентами с депрессией необходимо тщательное наблюдение, пока не будет наблюдаться 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 такие же меры предосторожности, как и при лечении пациентов с другими психическими заболеваниями.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало каких-либо 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 применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

У некоторых пациентов при 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 обычно начинают с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением.

Начальная терапия

Внутривенно или внутримышечно: рекомендованная 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 (внутри): для приема внутрь следует применять препарат Гептрал® в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная 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 и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Препарат можно вводить в виде внутримышечных или внутривенных инъекций. Внутривенное введение проводят очень медленно. Неиспользованную часть раствора нужно выбросить.

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

Пациенты пожилого возраста.

На основе имеющегося клинического опыта не обнаружено отличий в реакциях на лечение между пациентами пожилого возраста и более молодыми пациентами. Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы, учитывая снижение печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение других лекарственных средств.

Дети.

Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены.

Передозировка.

Редко сообщалось о случаях передозировки адеметионином. При передозировке рекомендовано наблюдение за пациентом и применение симптоматического лечения в случае необходимости.

Побочные реакции.

В ходе клинических исследований адеметионин применяли более чем 2100 пациентов. Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о головной боли, диарее и тошноте.

О нижеприведенных побочных реакциях сообщалось с указанной частотой в ходе клинических исследований применения адеметионина (n=2115), а также в спонтанных сообщениях. Побочные реакции классифицированы по системам органов (согласно MedDRA) и по частоте возникновения: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$).

Желудочно-кишечные расстройства: частые – боль в животе, диарея, тошнота; нечастые – сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота; редкие – вздутие живота, эзофагит.

Общие расстройства и реакции в месте введения: нечастые – астения, отек, гипертермия, озноб*, реакции в месте введения*, некроз в месте введения*; редкие – недомогание.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечастые – гиперчувствительность, анафилактические реакции или анафилактические реакции (например, гиперемия, диспноэ, бронхоспазм, боль в спине, дискомфорт в грудной клетке, изменения артериального давления (гипотензия, гипертензия) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия))*.

Инфекции и инвазии: нечастые – инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: нечастые – артралгия, мышечные судороги.

Расстройства со стороны нервной системы: частые – головная боль; нечастые – головокружение, парестезии.

Психические расстройства: частые – тревога, бессонница; нечастые – агитация, спутанность сознания.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечастые – отек гортани*.

Изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки: частые – зуд; нечастые – гипергидроз, ангионевротический отек*, аллергические кожные реакции (например, сыпь, зуд, крапивница, эритема)*.

Сосудистые расстройства: нечастые – приливы, гипотензия, флебит.

Редко были сообщения о суицидальных мыслях/поведении (см. раздел «Особенности применения»).

* Побочные реакции из спонтанных сообщений, которые не наблюдались в ходе клинических исследований, классифицированы по частоте возникновения «нечастые» ввиду того, что верхняя граница 95 % доверительного интервала для ожидаемой частоты не превышает 3/X, где X=2115 (общее количество добровольцев в клинических исследованиях).

Срок годности. Порошок лиофилизированный во флаконах – 3 года.

Растворитель в ампулах – 3 года.

На вторичной упаковке (картонной коробке) дата производства препарата указывается по порошку лиофилизированному. Срок годности конечного препарата определяется относительно того компонента (порошок лиофилизированный или растворитель), срок годности которого истекает раньше.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

Несовместимость. Адеметионин (раствор для инъекций) не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция.

Упаковка. 5 стеклянных флаконов с лиофилизированным порошком и 5 ампул (5 мл) с растворителем для порошка в контурной ячейковой упаковке, запечатанной алюминиевой фольгой. По одной контурной ячейковой упаковке в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Фамар Легль, Франция/Famar L'Aigle, France и Фамар А.В.Е. Алимос Планта 63, ул. Аг. Димитриу, Греция/Famar A.V.E. Alimos Plant 63, Ag. Dimitriou str., Greece.

Местонахождение производителя и адрес места ведения его деятельности. Юзин де Сен Реми, ул. де л'Иль, 28380 Сен Реми Сюр Авр, Франция/Usine de Saint Remy, rue de l'Isle, 28380 Saint Remy Sur Avre, France и Агиу Димитриу 63, Алимос Аттика, 17456, Греция/Agiou Dimitriou 63, Alimos Attiki, 17456, Greece.

Сообщить о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).