

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГЕПТРАЛ®/HEPTRAL®

Торговое название: Гептрал®

Международное непатентованное название: адеметионин

Лекарственная форма:

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Состав:

Каждый флакон с лиофилизированным порошком 500 мг содержит:

действующее вещество: адеметионина 1,4-бутандисульфонат - 949 мг, что соответствует 500 мг катиона адеметионина.

Каждая ампула с растворителем содержит:

Л-лизин - 428 мг, натрия гидроксид - 14,4 мг, вода для инъекций до 5 мл.

Каждая таблетка 500 мг содержит:

действующее вещество: адеметионина 1,4-бутандисульфонат - 949 мг, что соответствует 500 мг катиона адеметионина;

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 5,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 118 мг, натрия крахмалгликолят (тип А) – 22 мг, магния стеарат – 5,50 мг;

оболочка таблетки: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1]– 32,63 мг, макрогол-6000 – 9,56 мг, полисорбат-80 – 0,52 мг, симетикон (эмульсия 30 %) – 0,40 мг, натрия гидроксид – 0,44 мг, тальк – 21,77 мг.

Описание

Лиофилизированный порошок – лиофилизированная масса от практически белого до желтоватого цвета, свободная от посторонних частиц.

Растворитель – прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета, свободная от посторонних частиц.

Приготовленный раствор препарата – прозрачный раствор без видимых частиц, от бесцветного до желтого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой - от белого до желтоватого цвета, овальной формы, без трещин, эффекта «шапочки» и набухания.

Фармакологические свойства:

Код АТХ: A16AA02

Фармакотерапевтическая группа: Аминокислоты и их производные.

Фармакодинамика

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) является аминокислотой природного происхождения, присутствующей практически во всех тканях и жидкостях организма. Адеметионин, главным образом, участвует как кофермент и донор метильной группы в реакциях трансметилирования – важнейшем метаболическом процессе в организме человека и животных. Процесс переноса метильной группы также значим для формирования фосфолипидного двойного слоя мембран клеток, и способствует пластичности мембраны. Адеметионин может проникать через гематоэнцефалический барьер, и опосредованное адеметионином трансметилирование играет важнейшую роль в образовании нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, в том числе катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина), серотонина, мелатонина и гистамина.

Адеметионин также является предшественником в процессе образования физиологически активных сульфатированных соединений (цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима

А, и т.п.) посредством транссульфурации. Глутатион, наиболее активный антиоксидант печени, играет важную роль в процессах детоксикации. Адеметионин повышает уровни глутатиона в печени у пациентов с ее заболеваниями алкогольной и неалкогольной этиологии. В метаболизме и восполнении запасов адеметионина важную роль играют такие вещества, как фолаты и витамин В₁₂.

Фармакокинетика

Всасывание

Фармакокинетический профиль адеметионина, после внутривенного введения у человека, является двухфазным, и состоит из фазы быстрого распределения в тканях и фазы конечного выведения, с периодом полувыведения продолжительностью около 1,5 часа. После внутримышечного введения наблюдается практически полная абсорбция адеметионина (96%); максимальные концентрации адеметионина в плазме крови достигаются приблизительно через 45 минут. Максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема является дозозависимой, с максимальными концентрациями в плазме крови, составлявшими 0,5-1 мг/л через 3-5 часов после однократного приема в дозах от 400 до 1000 мг. Концентрации в плазме крови снижались до исходного уровня в течение 24 часов. Биодоступность препарата возрастает при приеме натощак.

Распределение

Объем распределения составил 0,41 и 0,44 л/кг при применении адеметионина в дозах 100 мг и 500 мг, соответственно. Степень связывания с белками плазмы крови незначительна и составляет $\leq 5\%$.

Метаболизм

Реакции синтеза, утилизации и ресинтеза адеметионина получили название адеметионинового цикла. На первом этапе данного цикла адеметионин выступает в качестве субстрата для адеметионин-зависимых метилаз, образующих S-аденозил-гомоцистеин. S-аденозил-гомоцистеин под действием S-аденозил-гомоцистеин-гидролазы гидролизуется до гомоцистеина и аденозина. Затем гомоцистеин вновь преобразуется в метионин с переносом метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. Наконец, метионин преобразуется обратно в адеметионин, завершая цикл.

Выведение

В исследованиях клиренса веществ, меченных радиоактивной меткой, при пероральном применении радиоактивно меченого (метил ¹⁴C) 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.

Показания к медицинскому применению

Гептрал[®] показан для лечения взрослых с:

- внутрипеченочным холестазом при прецирротических и цирротических состояниях;
- внутрипеченочным холестазом при беременности;
- симптомами депрессии.

Способ применения и дозировка

Лечение симптомов депрессии

Лечение препаратом может быть начато с парентерального введения с последующим переходом на пероральный прием, или же может быть сразу начато с перорального приема.

Начальная терапия:

Внутривенное или внутримышечное введение: рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сут, суточная доза не должна превышать 1000 мг, в течение 15-20 дней.

Прием внутрь: рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг/сут. Обычная начальная доза составляет от 400 до 800 мг/сут, суточная доза не должна превышать 1600 мг.

Поддерживающая терапия:

Прием внутрь: рекомендуемая суточная доза 500-1600 мг.

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

Внутрипеченочный холестаз

Лечение препаратом может быть начато с парентерального введения с последующим переходом на пероральный прием, или же может быть сразу начато с перорального приема.

Начальная терапия:

Внутривенное или внутримышечное введение: рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сут, суточная доза не должна превышать 1000 мг на протяжении 2 недель.

Прием внутрь: рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг/сут. Обычная начальная доза составляет от 400 до 800 мг/сутки, суммарная суточная доза не должна превышать 1600 мг.

Поддерживающая терапия:

Прием внутрь: 500-1600 мг/сут.

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

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения адеметионина у детей (возраст до 18 лет) не установлена.

Применение у пожилых

Клинические исследования адеметионина не включали достаточного количества пациентов в возрасте 65 лет и старше для определения возможных отличий в эффективности препарата у пациентов данной возрастной группы и у пациентов более молодого возраста.

Клинический опыт применения препарата не выявил каких-либо различий в его эффективности у пациентов пожилого возраста и пациентов более молодого возраста. В общем, учитывая высокую вероятность имеющихся нарушений функции печени, почек или сердца, другой сопутствующей патологии или одновременной терапии с другими лекарственными средствами, дозу препарата пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении адеметионина у таких пациентов.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Параметры фармакокинетики адеметионина сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Порошок лиофилизированный:

Для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок нужно растворять в прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Для внутривенного введения необходимую дозу растворенного адеметионина нужно далее развести в 250 мл физиологического раствора или 50 мг/мл раствора декс-

трозы (глюкозы) и проводить инфузию медленно в течение 1-2 часов. Остаток неиспользованного препарата должен быть утилизирован.

Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. В случае если порошок имеет цвет, отличный от почти белого до желтоватого цвета (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат использовать не следует.

Таблетки:

Таблетки адеметионина следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Для лучшей абсорбции активного компонента и достижения максимального терапевтического эффекта таблетки адеметионина не следует принимать вместе с пищей.

Таблетки адеметионина следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до желтоватого (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат использовать не рекомендуется.

Противопоказания

Применение адеметионина противопоказано у пациентов с генетическими нарушениями, влияющими на цикл метионина и/или вызывающими гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, дефицит цистатионин бета-синтетазы, нарушение метаболизма витамина В₁₂).

Применение адеметионина противопоказано у пациентов с известной гиперчувствительностью к активному компоненту или к любому из вспомогательных компонентов препарата.

Меры предосторожности при медицинском применении

Внутривенное введение адеметионина следует осуществлять очень медленно (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

При пероральном приеме адеметионина следует контролировать концентрацию аммиака в плазме крови у пациентов с циррозом и прецирротическом состоянии с гипераммониемией.

Поскольку дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может приводить к снижению уровня адеметионина, у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, беременностью, вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев) следует провести стандартные анализы крови для оценки содержания витаминов в плазме. Если недостаточность обнаружена, рекомендуется прием цианокобаламина и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременный прием с адеметионином. (см. раздел «Фармакологические свойства» - Метаболизм).

Риск суицида (у пациентов с симптомами депрессии).

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей и самоубийства. Этот риск сохраняется до стойкой ремиссии. Улучшение может произойти после нескольких недель лечения депрессии. Пациентов следует тщательно наблюдать до развития улучшения. Исходя из имеющегося клинического опыта, риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях лечения.

Пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или те, у которых наблюдаются суицидальные мысли до начала лечения, должны находиться под постоянным наблюдением во время лечения. Мета-анализ клинических исследований по лечению психических расстройств показал, что применение антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов в возрастной группе до 25 лет сопровождается повышенным риском суицидального поведения. При назначении антидепрессантов необходимо тщательное наблюдение за пациентами, особенно на начальных стадиях лечения и после изменения

дозы. Пациенты (а также лица, осуществляющие уход за пациентом) должны быть предупреждены о необходимости постоянного наблюдения и необходимости немедленно информирования лечащего врача в случае, если отмечающиеся у них симптомы депрессии не уменьшаются или усугубляются в процессе лечения адеметионином, а также в случае изменений поведения, появления суицидальных мыслей.

Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярным расстройством.

Получены сообщения о случаях развития у пациентов, при лечении адеметионином, перехода от депрессии к гипомании или мании.

Имеется одна литературная публикация о серотониновом синдроме у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Хотя возможное взаимодействие является гипотетическим, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении адеметионина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), травами и лекарственными препаратами, содержащими триптофан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Эффективность адеметионина в лечении депрессии была изучена в краткосрочных клинических исследованиях (продолжительностью 3-6 недель). Эффективность адеметионина в лечении депрессии на протяжении более длительного периода времени неизвестна. Существует множество медикаментозных средств для лечения депрессии, и пациентам следует проконсультироваться со своим врачом для выбора оптимальной терапии. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости информировать своего врача в случае, если отмечающиеся у них симптомы депрессии не уменьшаются или усугубляются в процессе лечения адеметионином.

У пациентов с депрессией имеется повышенный риск самоубийства и других серьезных нежелательных явлений, поэтому во время лечения адеметионином такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением психиатра для адекватной оценки и лечения симптомов депрессии.

Сообщалось о случаях внезапного появления или нарастания беспокойства у пациентов, получавших лечение адеметионином. В большинстве случаев прерывания терапии не требовалось. В единичных случаях беспокойство проходило после снижения дозы препарата или прекращения терапии.

Влияние на результаты определения гомоцистеина иммунологическими методами.

В случае приема адеметионина может наблюдаться ложное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови, поскольку адеметионин влияет на результаты определения гомоцистеина методом иммунологического анализа. Таким образом, у пациентов, получающих лечение адеметионином, для определения уровня гомоцистеина в плазме крови рекомендуется использовать неиммунологические методы.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Сообщалось о серотониновом синдроме у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Таким образом, хотя возможное взаимодействие является гипотетическим, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении адеметионина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), травами и лекарственными препаратами, содержащими триптофан (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение терапевтических доз адеметионина у женщин в последнем триместре беременности не приводило к развитию каких-либо неблагоприятных эффектов. Приме-

нение адеметионина в первом триместре беременности допускается только в случае крайней необходимости.

Период грудного вскармливания

Применение адеметионина в период кормления грудью допускается только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

У некоторых пациентов при применении адеметионина может отмечаться головокружение. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости воздерживаться от вождения транспортных средств или от работы с механизмами во время лечения препаратом, вплоть до обоснованного подтверждения того, что терапия адеметионином не вызывает у них нарушения способности к занятиям такого рода деятельностью.

Побочные реакции

В ходе клинических исследований адеметионин был назначен приблизительно 2000 пациентам. Чаще всего во время лечения адеметионином сообщалось о головной боли, диарее и тошноте.

О следующих побочных реакциях сообщалось с указанной частотой в ходе клинических исследований применения адеметионина (n = 1922), а также из спонтанных сообщений.

Побочные реакции классифицированы по системам органов (согласно MedDRA) и по частоте возникновения: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$), очень редкие ($<1/10000$), с неизвестной частотой (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

Класс системы органов (КСО)	Частота	Термин предпочтительного употребления
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
	Часто	Боль в животе, диарея, тошнота
	Нечасто	Сухость во рту Диспепсия Метеоризм Желудочно-кишечная боль Желудочно-кишечное расстройство Желудочно-кишечное кровотечение Рвота Эзофагит
	Редко	Вздутие живота
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
	Часто	Астения

	Нечасто	Отек, Лихорадка (гипертермия), Озноб*, Реакции в месте введения*, Некроз в месте введения*
	Редко	Недомогание
Нарушения со стороны иммунной системы		
	Нечасто	Гиперчувствительность*, Анафилактоидные реакции* или анафилактические реакции (например, гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в груди, изменение артериального давления (гипотензия, гипертензия) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия))*
Инфекционные и паразитарные заболевания		
	Нечасто	Инфекция мочевыводящих путей
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
	Нечасто	Артралгия Мышечные спазмы
Нарушения со стороны нервной системы		
	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение Парестезия Дисгевзия*
Нарушения психики		
	Часто	Тревожные расстройства Бессонница
	Нечасто	Возбуждение Спутанность сознания
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		

	Нечасто	Отек гортани*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
	Часто	Кожный зуд
	Нечасто	Повышенное потоотделение, Ангионевротический отек*, Кожно-аллергические реакции (например, сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)*
Нарушения со стороны сосудов		
	Нечасто	Приливы Флебит Гипотензия

* Побочные реакции постмаркетингового применения, о которых сообщалось чаще при «спонтанных» сообщениях или которые не наблюдались в клинических исследованиях, были отнесены к числу нечастых эффектов на основании того, что верхний предел 95% доверительного интервала оценки встречаемости не превышает $3/X$, где $X = 1922$ (общее количество субъектов, наблюдаемых в клинических исследованиях).

Передозировка

Передозировка адеметионина маловероятна. В случае передозировки врач должен связаться с местным токсикологическим центром. В целом, при передозировке рекомендуется наблюдение за пациентами и симптоматическая терапия.

Срок годности

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг - 3 года.

Порошок лиофилизированный во флаконах - 3 года. Растворитель в ампулах - 3 года.

На вторичной упаковке (картонной пачке комплекта) дата производства лекарственного препарата соответствует дате производства порошка. Срок годности лекарственного препарата определяется относительно того компонента (порошок лиофилизированный или растворитель), срок годности которого истекает раньше.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Упаковка

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. По 10 таблеток в блистер алюминий/алюминий. По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Лиофилизированный порошок 949 мг во флаконе из бесцветного стекла типа I, укупоренном хлорбутиловой пробкой с алюминиевым колпачком, с пластмассовой крышечкой.

Растворитель по 5 мл в ампулы из стекла типа I с точкой надлома.

По 5 флаконов и 5 ампул в пластиковую контурную ячейковую упаковку, покрытую алюминиевой фольгой. По 1 контурной ячейковой упаковке в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Владелец регистрационного удостоверения:

Эбботт Лабораториз ГмбХ,
Фройндаллее 9А,
30173 Ганновер, Германия.

Производители:

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой:

АббВи С.р.Л.,
С.Р. 148 Понтина, км 52,
СНС - Камповерде ди Априлиа (лок. Априлиа) – 04011 Априлиа (ЛТ), Италия.

Порошок лиофилизированный:

Растворитель:

Фамар С.А.,
Алимос Планта, ул. Аг. Димитриу, 63, 17456 Алимос Афины, Греция.

Лиофилизированный порошок

Производители:

Биолоджиси Италия Лабораториз С.Р.Л.,
Виа Филиппо Серперо, 2 - 20060 Мазате (МИ), Италия
или
Дельфарм Сен Реми, Рю Де Л'Иль,
Сен-Реми-сюр-Авр, 28380, Франция.

Фасовщики:

Биолоджиси Италия Лабораториз С.Р.Л.,
Виа Филиппо Серперо, 2 - 20060 Мазате (МИ), Италия
или
Дельфарм Сен Реми, Рю Де Л'Иль,
Сен-Реми-сюр-Авр, 28380, Франция.

Упаковщик и выпускающий контроль качества:

Дельфарм Сен Реми, Рю Де Л'Иль,
Сен-Реми-сюр-Авр, 28380, Франция.

Претензии по качеству лекарственного препарата направлять по адресу:

Представительство АО «Abbott Laboratories S.A.» (Швейцарская Конфедерация), Республика Беларусь, 220073 Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503, тел./факс: +375 17 256 7920, e-mail: rv.belarus@abbott.com.

Также сообщить в Абботт о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).