

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ГЕПТРАЛ®/HEPTRAL®**

Торговое название: Гептрал®

Международное непатентованное название: адеметионин

Лекарственная форма:

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций.

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:

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

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.

Код АТХ: А16АА02

Фармакотерапевтическая группа:

Аминокислоты и их производные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

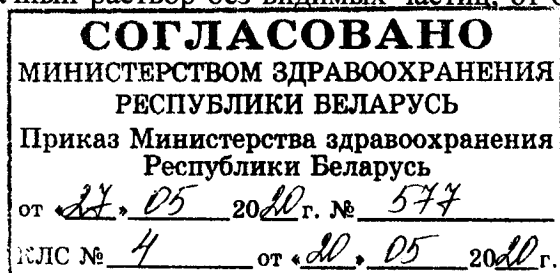
S-аденозил-L-метионин (адеметионин) является аминокислотой, присутствующей, практически, во всех тканях и жидкостях организма. Адеметионин, главным образом, участвует как кофермент и донор метильной группы в реакциях трансметилирования. Процесс переноса метильной группы также значим для формирования 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 конеч-



ного 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 адеметионин-нового 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

Экскреция у людей неметаболизированного адеметионина составила с мочой $15,5 \pm 1,5\%$ и экскреция с фекалиями – $23,5 \pm 3,5\%$. Приблизительно половина количества вводимого препарата выводится без изменений с мочой.

Пациенты с нарушениями функции печени: фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническим заболеванием печени сравнимы.

Показания к медицинскому применению

Гептрал® показан для лечения взрослых с:

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

Способ применения и дозы

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

Начальная терапия:

Внутривенное или внутримышечное введение: рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно на протяжении первых 2 недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сут, суточная доза не должна превышать 800 мг.

Поддерживающая терапия:

800-1600 мг в сутки в лекарственных формах для приема внутрь.

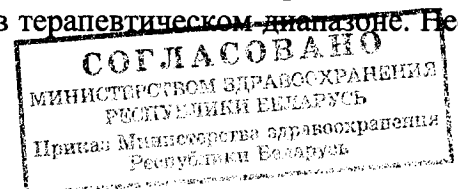
Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Применение у детей

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

Применение у пациентов пожилого возраста

Выбор дозы для пациента пожилого возраста должен выполняться с осторожностью. Рекомендовано начинать терапию с самой низкой дозы в терапевтическом диапазоне. Необ-



ходимо учитывать высокую частоту нарушения функций печени, почек и сердца, наличие сопутствующих заболеваний и прием других лекарственных средств.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с нарушенной функцией почек. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении адеметионина данной категории пациентов.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

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

Лиофилизированный порошок нужно растворять в прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. С микробиологической точки зрения приготовленный раствор хранению не подлежит и должен быть использован немедленно. Остаток препарата должен быть утилизирован.

Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция.

В случае, если лиофилизированный порошок имеет цвет, отличный от почти белого до желтоватого цвета (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат использовать не рекомендуется.

Внутривенное введение адеметионина следует осуществлять очень медленно.

Побочные реакции

Сообщалось о случаях развития зависимости или лекарственной зависимости. Редко, в основном у особо чувствительных пациентов, адеметионин может вызвать нарушения ритма сон-бодрствование.

Получены сообщения о случаях суицидальных мыслей/суицидального поведения у пациентов с депрессивным синдромом (см. раздел «Меры предосторожности»).

Во время клинических испытаний более 2100 пациентов подвергались воздействию адеметионина. Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения адеметионинном были головная боль, диарея и тошнота.

В таблице указаны нежелательные реакции с указанием частоты, обнаруженные как во время клинических испытаний адеметионина (n=2115), так и по результатам постмаркетингового применения («спонтанные» сообщения). Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам с указанием частоты согласно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (частота не может быть установлена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	нечасто	инфекция мочевыводящих путей
Психиатрические нарушения	часто	тревога, бессонница
	нечасто	ажитация, спутанность сознания
	редко	суицидальные мысли / суицидальное поведение (см. раздел «Меры предосторожности»)
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	головокружение, парестезия
Нарушения со стороны сердца	неизвестно	сердечно-сосудистые расстройства
Нарушения со стороны дыха-	нечасто	отек гортани*

СОГЛАСОВАНО
 РУБЛЮКОВИЧ В.А.
 Министр здравоохранения
 Республики Беларусь
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

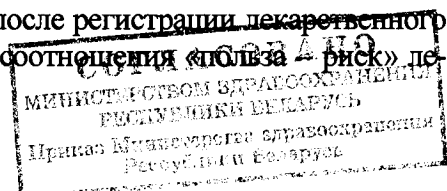
Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
тельной системы, органов грудной клетки и средостения		
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	«приливы», артериальная гипотензия, флебит
Желудочно-кишечные нарушения	часто	боль в животе, диарея, тошнота
	нечасто	сухость во рту, диспепсия, метеоризм, рвота, желудочно-кишечные боли, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечные кровотечения
	редко	вздутие живота, эзофагит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	редко	печеночная колика
	неизвестно	цирроз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	кожный зуд
	нечасто	гипергидроз, ангионевротический отек*, кожные аллергические реакции (например, сыпь, зуд крапивница, эритема)*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто	артралгия, мышечные спазмы
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	Реакции гиперчувствительности, анафилактикоидная реакция или анафилактическая реакция (например, гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боли в спине, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, изменение артериального давления (артериальная гипотензия, артериальная гипертензия) или изменение частоты сердечных сокращений (тахикардия, брадикардия)*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	нечасто	астения, отек, озноб*, лихорадка
	редко	недомогание
	неизвестно	симптомы гриппа

* нежелательные реакции, выявленные при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения), не наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были отнесены к числу нежелательных реакций с частотой встречаемости «нечасто» на основании того, что верхний предел 95% доверительного интервала оценки встречаемости не превышает $3/X$, где $X = 2115$ (общее количество пациентов, участвовавших в клинических испытаниях).

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с Вашим врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск» ле-



карственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

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

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

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).

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 деятельности (см. раздел «Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами»).

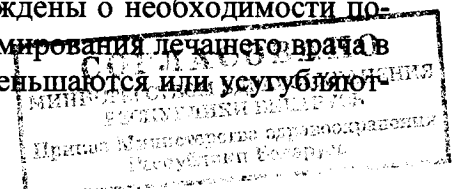
Суицидальные мысли / суицидальное поведение (у пациентов с симптомами депрессии).

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.

Другие нарушения, при которых назначается адеметионин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, данная патология может быть связана с основным депрессивным расстройством. Пациентов с депрессивными расстройствами следует лечить, соблюдая меры предосторожности, принимаемые во время лечения пациентов с другими психическими заболеваниями.

Пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или те, у которых наблюдаются суицидальные мысли до начала лечения, имеют больший риск суицидальных мыслей или попыток самоубийства и 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 немедленного информирования лечащего врача в случае, если отмечающиеся у них симптомы депрессии не уменьшаются или усугубляются.



ся 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. Считается, что такое взаимодействие возможно, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении адеметионина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), растительными препаратами и лекарственными препаратами, содержащими триптофан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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 некоторых случаях беспокойство проходило после снижения дозы препарата или прекращения терапии.

Применение у пациентов пожилого возраста

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

Клинический опыт применения препарата не выявил различий в ответе на терапию между пациентами пожилого возраста и пациентами более молодого возраста (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на результаты определения гомоцистеина иммунологическими методами.

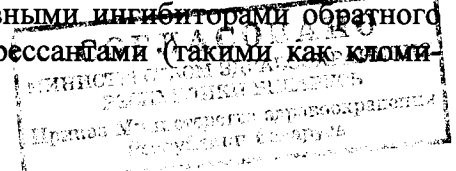
В случае приема адеметионина может наблюдаться ложное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови, поскольку адеметионин влияет на результаты определения гомоцистеина методом иммунологического анализа. Таким образом, у пациентов, получающих лечение адеметионином, для определения уровня гомоцистеина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

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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Сообщалось о серотониновом синдроме у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении адеметионина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломи-



прамин), растительными препаратами и лекарственными препаратами, содержащими триптофан (см. раздел «Меры предосторожности »).

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. Применение 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 (см. раздел «Меры предосторожности»).

Срок годности

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

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

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,

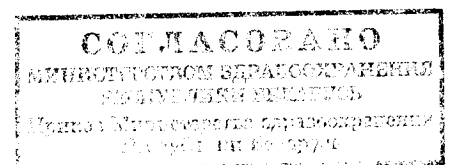
Фройндальее 9А,

30173 Ганновер, Германия.

Производители:

Лиофилизированный порошок:

Биолоджичи Италия Лабораториз С.Р.Л.,



НД РБ
8888 - 2020

Виа Филиппо Серперо, 2 – 20060, Мазате (пров. Милан), Италия.

Растворитель:

Фамар С.А.,

Алимос Планта, ул. Аг. Димитриу, 63, 17456 Алимос Афины, Греция.

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: тел.: +375 17 202 23 61, факс: +375 17 256 79 20 , 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).

