

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
Гептрал®

Регистрационный номер:

Торговое наименование

Гептрал®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Адеметионин.

Лекарственная форма

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: адеметионина 1,4-бутандисульфонат (в пересчете на адеметионин 500 мг) 949 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 5,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 118,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 22,00 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 – 0,12 мг, натрия гидроксид – 0,44 мг, тальк – 21,77 мг.

Описание

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, гладкие, от белого до светло-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для желудочно-кишечного тракта и обмена веществ, аминокислоты и их производные

Код АТХ

A16AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами.

Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге. Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях: трансметилировании, транссульфурировании, трансаминировании. В реакциях трансметилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфурирования адеметионина является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима А (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки). Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. После декарбоксилирования участвует в

реакциях аминопропилирования, как предшественник полиаминов - путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом, что уменьшает риск фиброзирования. Оказывает холеретическое действие. Адеметионин нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящие пути. Эффективен при внутридольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сами сульфатированные желчные кислоты дополнительно защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазе). У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т.ч. концентрации прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз и др. Холеретический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Показана эффективность при гепатопатиях, обусловленных различными гепатотоксичными препаратами. Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение 2 недель лечения. В ряде исследований была подтверждена эффективность адеметионина при лечении повышенной утомляемости у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Объединенный анализ данных, полученный у пациентов с наличием симптомов повышенной

утомляемости до начала лечения, доказал эффект лечения адеметионином в отношении уменьшения симптомов повышенной утомляемости в сочетании с рядом других симптомов, таких как депрессия, иктеричность кожных покровов и слизистых, недомогание и кожный зуд. Лечение адеметионином достоверно улучшало настроение у пациентов с алкогольной болезнью печени, у которых одновременно был достигнут ответ со стороны симптомов повышенной утомляемости. Кроме того, у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени с достигнутым ответом на лечение адеметионином со стороны симптомов повышенной утомляемости также наблюдалось достоверное ослабление таких симптомов, как иктеричность кожных покровов и слизистых, недомогание и кожный зуд.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальные концентрации (C_{max}) адеметионина в плазме являются дозозависимыми и составляют 0,5-1 мг/л через 3-5 часов после однократного приема внутрь в дозах от 400 до 1000 мг. Биодоступность увеличивается при приеме натощак. C_{max} адеметионина в плазме снижаются до исходного уровня в течение 24 часов.

Распределение

При применении адеметионина в дозе 500 мг объем распределения (V_d) составляет 0,44 л/кг. Степень связывания с белками плазмы крови незначительна и составляет $\leq 5\%$.

Метаболизм

Процесс образования, расходования и повторного образования адеметионина называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзависимые метилазы используют адеметионин в качестве субстрата для продукции S-аденозилгомоцистеина, который затем 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 итоге метионин может быть преобразован при помощи метионин-аденозил-трансферазы I типа в адеметионин, завершая цикл.

Выведение

В исследованиях у здоровых добровольцев при приеме внутрь меченого (метил ^{14}C) S-аденозил-L-метионина в моче было обнаружено $15,5 \pm 1,5$ % радиоактивности через 48 часов, а в кале - $23,5 \pm 3,5$ % радиоактивности через 72 часа. Таким образом, около 60 % было задепонировано.

Показания к применению

- Внутripеченочный холеста́з при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях:
 - жировая дистрофия печени;
 - хронический гепатит;
 - токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы);
 - хронический бескаменный холецистит;
 - холангит;
 - цирроз печени;
 - энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.).
- Внутripеченочный холеста́з у беременных.
- Симптомы депрессии.
- Повышенная утомляемость при хронических заболеваниях печени.

Противопоказания

Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например,

дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина).

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

Возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен).

Биполярные расстройства (см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью

Беременность (I триместр) и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также безрецептурными препаратами и препаратами растительного происхождения, содержащими триптофан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Пожилой возраст.

Почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи.

Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светло-желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® применять не рекомендуется.

Рекомендуемая доза составляет 10 – 25 мг/кг/сут внутрь.

Начальная терапия:

Обычно суточная доза для препарата в дозировке 500 мг составляет 1 – 2 таблетки в сутки (500 - 1000 мг адеметионина в сутки) и может быть увеличена до 3 таблеток в сутки (1500 мг адеметионина в сутки).

Поддерживающая терапия:

От 500 мг/сутки до 1500 мг/сутки.

Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применения препарата Гептрал® в виде таблеток.

Пожилые пациенты

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

Почечная недостаточность

Имеются ограниченные клинические данные о применении препарата Гептрал® у пациентов с почечной недостаточностью, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Гептрал® у таких пациентов.

Печеночная недостаточность

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

Дети

Применение препарата Гептрал® у детей противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

Побочное действие

Среди наиболее частых побочных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием примерно 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея. Ниже приведены данные о побочных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n=1922) и при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения). Все реакции распределены по системам органов и частоте развития: 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 ($< 1/10000$).

<i>Система органов</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательные эффекты</i>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности* Анафилактоидные* или анафилактические реакции (в том числе гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, изменение артериального давления (артериальная гипотензия, артериальная гипертензия) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия)) *
Нарушения психики	Часто Нечасто	Тревога Бессонница Ажитация Спутанность сознания

Нарушения со стороны нервной системы	Часто Нечасто	Головная боль Головокружение Парестезия Дисгевзия*
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«Приливы» Артериальная гипотензия Флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек гортани*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто Нечасто Редко	Боль в животе Диарея Тошнота Сухость во рту Диспепсия Метеоризм Желудочно-кишечная боль Желудочно-кишечное кровотечение Желудочно-кишечные расстройства Рвота Эзофагит Вздутие живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Нечасто	Кожный зуд Повышенное потоотделение Ангионевротический отек* Кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд,

		крапивница, эритема)*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия Мышечные спазмы
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Отек Лихорадка Озноб* Реакции в месте введения* Некроз кожи в месте введения*
	Редко	Недомогание

* - нежелательные эффекты, выявленные при постмаркетинговом применении адеметионина (встречались чаще в «спонтанных» сообщениях), не наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были отнесены к числу нежелательных эффектов с частотой встречаемости «нечасто» 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 препаратом Гептрал® маловероятна. В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, и следует с осторожностью применять адеметионин вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также травами и препаратами, содержащими триптофан.

Особые указания

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать его

перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Не рекомендуется применять адеметионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин.

У пациентов с депрессией имеется повышенный риск суицида и других серьезных нежелательных явлений, поэтому во время лечения адеметионином такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для оценки и лечения симптомов депрессии. Пациенты должны информировать врача в случае, если отмечающиеся у них симптомы депрессии, не уменьшаются или усугубляются при терапии адеметионином.

Также имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требовалась, в нескольких случаях тревога исчезала после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты может снизить содержание адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, при беременности или вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев), следует контролировать содержание витаминов в плазме крови. Если недостаточность обнаружена, рекомендован прием цианокобаламина и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременный прием с адеметионином.

Прием адеметионина может повлиять на результат определения гомоцистеина в плазме крови, полученного иммунологическими методами.

Для пациентов, принимающих адеметионин, рекомендовано использовать неиммунологические методы анализа для определения содержания гомоцистеина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобного вида деятельностью.

Форма выпуска

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 10 таблеток в блистер из ОПА/АЛЮ/ПВХ и лакированной печатной алюминиевой фольги. 1 или 2 блистера с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ЭббВи С.р.Л., С.Р. 148 Понтина км 52, снк - Камповерде ди Априлиа (Априлиа) – 04011 Априлиа (Латина), Италия.

AbbVie S.r.L., S.R. 148 Pontina km 52, snc - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) – 04011 Aprilia (LT), Italia

или

АО «ВЕРОФАРМ»,

308013, Россия, г. Белгород,
ул. Рабочая, д. 14.

Организация, уполномоченная производителем на принятие претензий от потребителей:

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81

abbott-russia@abbott.com

**Руководитель группы регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз»**

Щуклин М.

CCDS SOLID 1000311119 v.16