

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГЕПТРАЛ®
(HEPTRAL®)

Склад:

діюча речовина: адеметіонін;

1 таблетка містить 760 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 400 мг катіону адеметіоніну;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, метакрилатного сополімеру дисперсія, поліетиленгліколь 6000, тальк, емульсія симетикону, полісорбат 80, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до жовтуватого кольору, овальної форми, без тріщин, ефекту «шапочки» та набухання.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Код АТХ А16А А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін) – натуральна амінокислота, що присутня практично у всіх тканинах і рідких середовищах організму. Адеметіонін, перш за все, діє як коензим та донор метильної групи у багатьох реакціях трансметилування, що є важливим метаболічним процесом у людини і у тварин.

Перенесення метильних груп (трансметилування) адеметіоніну також є важливим метаболічним процесом при будівництві фосфоліпідної мембрани клітин та відіграє роль у текучості мембран.

Адеметіонін здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Високі концентрації адеметіоніну впливають на процеси трансметилування, які є дуже важливими у мозковій тканині, завдяки впливу на метаболізм катехоламінів (допаміну, адреналіну, норадреналіну), індоламінів (серотоніну, мелатоніну) та гістаміну.

Адеметіонін є попередником в утворенні фізіологічних сульфурованих сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А та ін.) у реакціях транссульфування. Глутатіон, найпотужніший антиоксидант, є важливим компонентом для печінкової детоксикації. Адеметіонін підвищує рівень глутатіону у пацієнтів з ураженням печінки як алкогольного, так і неалкогольного генезу.

Фолієва кислота та вітамін В₁₂ є есенціальними конутрієнтами у процесах метаболізму та відновлення адеметіоніну.

Фармакокінетика.

Абсорбція. У людини після внутрішньовенного введення фармакокінетичний профіль адеметіоніну є біекспоненціальним зі швидкою фазою розподілу у тканинах та кліренсом із періодом напіввиведення близько 1,5 години. Абсорбція при внутрішньому їзовому введенні – 96 %, максимальна плазмова концентрація досягається через 45 хв після застосування. Після внутрішнього застосування кишковорозчинних таблеток адеметіоніну (400-1000 мг) максимальна плазмова концентрація, що досягається, є дозозалежною та становить 0,5-1 мг/л через 3-5 годин. Біодоступність після перорального застосування підвищується, якщо адеметіонін застосовується між прийомами їжі. Плазмова концентрація знижується до початкового значення протягом 24 годин.

Розподіл. Об'єм розподілу становить 0,41 та 0,44 л/кг для доз адеметіоніну 100 мг та 500 мг відповідно.

Зв'язування з білками сироватки крові незначне і становить ≤ 5 %.

Метаболізм. Процес метаболізму адеметіоніну є циклічним і називається циклом адеметіоніну. На першому етапі цього циклу адеметіонінзалежна метилаза використовує адеметіонін як субстрат для продукції S-аденозилгомоцистеїну, який потім гідролізується до гомоцистеїну та аденозину за допомогою S-аденозилгомоцистеїнгідралази. Гомоцистеїн, у свою чергу, піддається зворотній трансформації до метіоніну шляхом переносу метильної групи від 5-метилтетрагідрофолату. Зрештою, метіонін може перетворитися в адеметіонін, завершуючи цикл.

Виведення. У дослідженнях кліренсу речовин, мічених радіоактивною міткою, при пероральному застосуванні радіоактивно міченого (метил ^{14}C) адеметіоніну у здорових добровольців виведення із сечею радіоактивної речовини становило $15,5 \pm 1,5$ % через 48 годин та виведення із фекаліями становило $23,5 \pm 3,5$ % через 72 години, при цьому у стійких пулах залишалось інкорпоровано приблизно 60 % речовини.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки;
- внутрішньопечінковий холестаз у вагітних;
- депресивні синдроми.

Протипоказання.

Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B_{12}).

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Хочароль адеметіоніну у даному випадку припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Оскільки недостатність вітаміну B_{12} та фолієвої кислоти може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B_{12} та/або фолієвою кислотою до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам з групи ризику рекомендується застосування вітаміну B_{12} та/або фолієвої кислоти згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів (див. «Фармакологічні властивості. Метаболізм»).

Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Опубліковано одне повідомлення про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Хоча роль адеметіоніну у даному випадку припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ефективність застосування адеметіоніну для лікування депресії була продемонстрована в ході короткотривалих клінічних спостережень (3–6 тижнів). Ефективність застосування адеметіоніну тривалістю більше 6 тижнів для лікування депресії невідома. Існує багато способів лікування депресії, тому пацієнти повинні проконсультуватися з лікарем для визначення оптимальної терапії. Пацієнтів слід попередити про необхідність інформування лікаря, якщо під час терапії адеметіоніном симптоми їх захворювання (депресії) не проходять або погіршуються. Пацієнти з депресією зазвичай знаходяться у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного спостереження та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування.

Були повідомлення про короткотривалу появу або посилення відчуття тривоги у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У більшості випадків у перериванні терапії не було необхідності. Іноді відчуття тривоги зникало після зменшення дозування або припинення терапії.

Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну.

Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові.

Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки.

Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну.

Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю.

Самогубство/суїцидальні думки.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, суїцидальної поведінки і самогубства (суїцидальних подій). Ризик зберігається до настання ремісії при лікуванні депресії. Суттєвого покращення може не відбутися протягом перших тижнів лікування або протягом кількох тижнів після початкового курсу терапії, тому за пацієнтами з депресією необхідний ретельний нагляд, поки не буде спостерігатися поліпшення стану.

Інші психічні захворювання, при яких застосовують даний препарат, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальної поведінки. Крім того, такі захворювання можуть бути пов'язані з важким депресивним розладом. При лікуванні пацієнтів з важким депресивним розладом слід проявляти велику обережність і вживати таких же самих заходів безпеки, що і при лікуванні пацієнтів з іншими психічними захворюваннями.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування високих доз адеметіоніну у III триместрі вагітності не спричиняло будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін у I та II триместрі вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки лікарем співвідношення користь для вагітної/ризик для плода.

У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли користь від його застосування переважає ризик для немовляти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У деяких пацієнтів протягом терапії адеметіоніном може виникнути запаморочення. У таких випадках слід утриматися від керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами до повного зникнення симптомів, що можуть впливати на швидкість реакції при зазначених видах діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування зазвичай розпочинають з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми.

Початкова терапія

Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу (2 таблетки), загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг (4 таблетки).

Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 800 мг.

Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15-20 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижні при лікуванні захворювань печінки (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошка ліофілізованого для приготування розчину для ін'єкцій).

Підтримуюча терапія

Застосовувати внутрішньо по 2-4 таблетки на добу (800-1600 мг/добу).

Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати не розжовуючи. Таблетки препарату Гептрал® покриті спеціальною оболонкою, що розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі.

Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), необхідно утриматися від їх застосування.

Пацієнти літнього віку.

На основі наявного клінічного досвіду не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Лікування пацієнтів літнього віку рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози, зважаючи на зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, наявність супутніх патологічних станів та застосування інших лікарських засобів.

Діти.

Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені.

Передозування.

Рідко повідомлялося про випадки передозування адеметіоніном. При передозуванні рекомендований нагляд за пацієнтом та застосування симптоматичного лікування у разі потреби.

Побічні реакції.

В ході клінічних досліджень адеметіонін застосовували більш ніж 2100 пацієнтів. Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту.

Про нижченаведені побічні реакції повідомлялося з вказаною частотою в ході клінічних досліджень застосування адеметіоніну (n=2115), а також у спонтанних повідомленнях. Побічні реакції класифіковано за системами органів (згідно з MedDRA) та за частотою виникнення: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$).

Шлунково-кишкові розлади: часті – біль у животі, діарея, нудота; нечасті – сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкові розлади, блювання; поодинокі – здуття живота, езофагіт.

Загальні розлади та реакції у місці введення: нечасті – астения, набряк, гіпертермія, озноб*, реакції у місці введення*¹, некроз у місці введення*¹; поодинокі – нездужання.

Порушення з боку імунної системи: нечасті – гіперчутливість, анафілактоїдні реакції або анафілактичні реакції (наприклад гіперемія, диспное, бронхоспазм, біль у спині, дискомфорт у грудній клітці, зміни артеріального тиску (гіпотензія, гіпертензія) або частоти пульсу (тахікардія, брадикардія))*.

Інфекції та інвазії: нечасті – інфекції сечовивідних шляхів.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасті – артралгія, м'язові судоми.

Розлади з боку нервової системи: часті – головний біль; нечасті – запаморочення, парестезії.

Психічні розлади: часті – тривога, безсоння; нечасті – ажитація, сплутаність свідомості.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасті – набряк гортані*.

Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини: часті – свербіж; нечасті – гіпергідроз, ангіоневротичний набряк*, алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, свербіж, кропив'янка, еритема)*.

Судинні розлади: нечасті – припливи, гіпотензія, флебіт.

Рідко були повідомлення про суїцидальні думки/поведінку (див. розділ «Особливості застосування»).

* Побічні реакції зі спонтанних повідомлень, що не спостерігались у ході клінічних досліджень, класифіковані за частотою виникнення «нечасті» з огляду на те, що верхня межа 95 % довірчого інтервалу для очікуваної частоти не перевищує 3/X, де X=2115 (загальна кількість добровольців у клінічних дослідженнях).

¹ Стосується ін'єкційної форми препарату.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 1 або 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.r.l., Italy.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Априліа (лок. Априліа) - 04011 Априліа (ЛТ), Італія/S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT)Italy.

Повідомити про небажане явище при застосуванні препарату або про скаргу на якість препарату Ви можете за телефоном +380 44 498 6080 (цілодобово).