

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕП-АРТ®

(HEP-ART)

Склад:

діюча речовина: адеметіонін;

1 таблетка містить: адеметіоніну 1,4-бутандисульфат — 760,0 мг, (що відповідає катіону адеметіоніну — 400 мг);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

допоміжні речовини для плівкового покриття: акрилів жовтий 93A220018 (сополімер метакрилової кислоти, тальк, титану діоксид, кремнію діоксид, натрію лаурилсульфат, натрію бікарбонат, заліза оксид жовтий), диметикон, поліетиленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовтого кольору, овальної форми, без тріщин, ушкоджень та набухання.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін) — натуральна амінокислота, наявна майже у всіх тканинах і рідких середовищах організму. Адеметіонін головним чином діє як коензим та донор метильної групи у реакціях трансметилування, що є необхідним метаболічним процесом у людини та у тварин. Перенесення метильних груп (трансметилування) також є необхідним метаболічним процесом при будівництві подвійного фосфоліпідного шару у мембранах клітин та сприяє текучості мембран. Адеметіонін здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Процес

трансметилування з участю адеметіоніну є ключовим в утворенні нейромедіаторів центральної нервової системи, включаючи катехоламіни (допамін, норадреналін, адреналін), серотонін, мелатонін та гістамін.

Адеметіонін також є попередником в утворенні фізіологічних сульфурованих сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А та ін.) у реакціях транссульфування. Глутатіон, найпотужніший антиоксидант у печінці, відіграє важливу роль у печінковій детоксикації. Адеметіонін підвищує рівень печінкового глутатіону у пацієнтів з ураженням печінки як алкогольного, так і неалкогольного генезу. Фолієва кислота (фолати) та вітамін B₁₂ є необхідними конутрієнтами у процесах метаболізму та відновлення адеметіоніну.

Фармакокінетика.

Абсорбція. У людини після внутрішньовенного введення фармакокінетичний профіль адеметіоніну є біекспоненціальним та складається з фази швидкого вираженого розподілу у тканинах і кінцевої фази елімінації з періодом напіввиведення приблизно 1,5 години. Абсорбція при внутрішньом'язовому введенні майже повна (96 %), максимальна плазматична концентрація досягається приблизно через 45 хвилин після застосування. Після внутрішнього застосування кишковорозчинних таблеток адеметіоніну максимальна плазматична концентрація є дозозалежною, становить 0,5–1 мг/л та досягається через 3–5 годин після прийому разової дози від 400 до 1000 мг. Плазматична концентрація знижується до початкового значення протягом 24 годин. Біодоступність після перорального застосування підвищується, якщо адеметіонін застосовувати між прийомами їжі.

Розподіл. Об'єм розподілу становить 0,41 л/кг 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. Реакції, у результаті яких продукується, засвоюється та регенерується адеметіонін, називаються циклом адеметіоніну. На першому етапі цього циклу адеметіонінзалежна метилаза використовує адеметіонін як субстрат для продукування S-аденозил-гомоцистеїну, який потім гідролізується до гомоцистеїну та аденозину за допомогою S-аденозил-гомоцистеїн-гідролази. Гомоцистеїн, у свою чергу, піддається зворотній трансформації до метіоніну шляхом перенесення метильної групи від 5-метилтетрагідрофолату. Зрештою, метіонін може бути перетворений в адеметіонін, завершуючи цикл.

Виведення. У радіоізотопних дослідженнях при пероральному застосуванні радіоактивно міченого (метил ¹⁴C) адеметіоніну у здорових добровольців виведення із сечею радіоактивної речовини становило 15,5 ± 1,5 % через 48 годин та виведення із фекаліями становило 23,5 ± 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.

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

Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію чи гіпергомоцистеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Особливості застосування.

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

Оскільки недостатність вітаміну B₁₂ та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам із групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби чи спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B₁₂ та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам із групи ризику рекомендується застосування вітаміну B₁₂ та/або фолієвої кислоти (фолатів) згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів (див. розділ «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 приймав адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Хоча можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ефективність застосування адеметіоніну для лікування депресії була продемонстрована у процесі 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 їхнього захворювання (депресії) не проходять або погіршуються.

Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії.

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

Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну

Адеметіонін впливає на результати імунологічного аналізу гомоцистеїну, які можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові. У зв'язку з цим для пацієнтів, які приймають адеметіонін, 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.

Ниркова недостатність

Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам із 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 явищ). 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 необхідно ретельно наглядати, поки не буде спостерігатися поліпшення стану.

Інші психічні захворювання, при яких призначається даний препарат, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальної поведінки. Крім того, такі захворювання можуть бути пов'язані з тяжким депресивним розладом. При лікуванні пацієнтів з тяжким 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.

У процесі клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось жодних 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 можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний 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 може розпочинатися з парентерального введення препарату (для парентерального введення застосовувати лікарський засіб Геп-Арт® у формі порошку ліофілізованого для приготування розчину для ін'єкцій) 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).

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 Геп-Арт® 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 Геп-Арт® 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

Клінічні дослідження, що проводили з адеметіоніном, не включали достатню кількість пацієнтів літнього віку (тобто пацієнтів віком від 65 років), для того щоб можливо було визначити, чи є різниця у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Проте з наявного клінічного досвіду відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами не виявлено. Загалом підбір дози для пацієнтів літнього віку необхідно здійснювати обережно, зазвичай розпочинаючи з найменшої рекомендованої дози, зважаючи на збільшену частоту 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 адеметіоніну. При передозуванні лікарі мають звертатися до місцевих токсикологічних центрів. Загалом рекомендований нагляд за пацієнтом та підтримувальне лікування.

Побічні реакції.

У процесі клінічних досліджень адеметіонін застосовували приблизно 2000 пацієнтів. Найчастіше під час лікування адеметіоніном виникали головний біль, діарея та нудота.

Про нижченаведені побічні реакції повідомлялося із вказаною частотою у процесі клінічних досліджень застосування адеметіоніну (n = 1922), а також у спонтанних повідомленнях. Побічні реакції класифіковано за системами органів (згідно з MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності]) та за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку шлунково-кишкового тракту: часто — біль у животі, діарея, нудота; нечасто — сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча,

шлунково-кишкові розлади, блювання, езофагіт; рідко — здуття живота.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто — астения; нечасто — набряк, гіпертермія, озноб*, реакції у місці введення*¹, некроз у місці введення*¹; рідко — нездужання.

З боку імунної системи: нечасто — 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: нечасто — інфекції сечовивідних шляхів.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто — артралгія, м'язові судоми.

З боку нервової системи: часто — головний біль; нечасто — запаморочення, парестезії, дистевзія*.

Психічні розлади: часто — тривожність, безсоння; нечасто — ажитація, сплутаність свідомості.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто — набряк гортані*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто — свербіж; нечасто — гіпергідроз, ангіоневротичний набряк*, алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання, свербіж, кропив'янка, еритема)*.

З боку судин: нечасто — припливи, гіпотензія, флебіт.

Рідко були повідомлення про суїцидальні думки/поведінку у пацієнтів з депресивними розладами (див. розділ «Особливості застосування»).

* Частота побічних реакцій, інформація про які отримана зі спонтанних повідомлень і які спостерігалися частіше, ніж під час клінічних досліджень, або взагалі не спостерігались у процесі клінічних досліджень, визначена як «нечасто» з огляду на те, що верхня межа 95 % довірчого інтервалу для очікуваної частоти не перевищує 3/X, де X = 1 922 (загальна кількість добровольців у клінічних дослідженнях).

¹ Стосується ін'єкційної форми препарату.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 таблетки у блістері. По 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.