

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕПТРАЛ®

(HEPTRAL®)

Склад:

діюча речовина: адеметіонін;

1 таблетка містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, метакрилатний сополімер (тип А), поліетиленгліколь 6000, полісорбати, емульсія симетикону, натрію гідроксид, тальк.

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Адеметіонін, або S-аденозил-L-метіонін, є похідною амінокислоти метіоніну. 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 реакціях трансметилування, що є невід’ємним метаболічним процесом у людини і у тварин. Перенесення метильних груп (трансметилування) також є невід’ємним метаболічним процесом при будівництві подвійного фосфоліпідного шару у мембранах клітин та сприяє текучості мембран. Адеметіонін здатний проникати через гематоенцефалічний бар’єр. Процес трансметилування за участю адеметіоніну є ключовим в утворенні нейромедiatorів центральної нервової системи, включаючи катехоламіни (допамін, норадреналін, адреналін), серотонін, мелатонін та гістамін.

Адеметіонін також є попередником в утворенні фізіологічних сульфурованих (тіолових) 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 ґенезу. Фолієва кислота (фолати) та вітамін B₁₂ є невід'ємними конутрієнтами у процесах метаболізму та відновлення адеметіоніну.

Внутрішньопечінковий холестаз.

Внутрішньопечінковий холестаз може бути одним з ускладнень гострих та хронічних захворювань печінки і може проявлятися незалежно від їхньої етіології. Цей патологічний стан характеризується зменшенням секреції жовчі гепатоцитами, що призводить до накопичення у крові речовин, які зазвичай виводяться за допомогою жовчі, зокрема білірубіну, солей жовчних кислот та ензимів.

Застосування адеметіоніну дає змогу подолати блокування обміну (перетворення метіоніну на адеметіонін), спричинене зменшенням активності ензиму адеметіонін-синтетази. Таким чином відновлюються фізіологічні механізми, які перешкоджають появі холестаза. За допомогою різних експериментальних досліджень було виявлено, що антихолестатичний ефект адеметіоніну забезпечується завдяки: 1) відновленню мікротекучості цитоплазматичних мембран шляхом адеметіонінзалежного синтезу мембранних фосфоліпідів (зменшення відношення холестерин/фосфоліпіди) та 2) подоланню метаболічного блокування процесу транссульфування та, відповідно, відновленню синтезу тіолових груп, які беруть участь в ендогенних процесах детоксикації.

Фармакокінетика.

Абсорбція. У людини після внутрішньовенного введення фармакокінетичний профіль адеметіоніну є біекспоненціальним та складається з фази швидкого вираженого розподілу у тканинах та фази кінцевої елімінації із періодом напіввиведення близько 1,5 години. Абсорбція при внутрішньом'язовому введенні є майже повною (96 %), максимальна плазмова концентрація досягається приблизно через 45 хв після застосування. Після перорального застосування кишковорозчинних таблеток адеметіоніну максимальна плазмова концентрація є дозозалежною, становить 0,5–1 мг/л та досягається через 3–5 годин після прийому разової дози від 400 мг до 1000 мг. Плазмова концентрація знижується до початкового значення протягом 24 годин. Біодоступність після перорального застосування підвищується, якщо адеметіонін застосовується між прийомами їжі. При пероральному застосуванні таблетки абсорбуються у кишковому тракті та значно підвищують плазмову концентрацію адеметіоніну. Дослідження на тваринах за допомогою ізотопних методів підтвердили, що пероральне застосування адеметіоніну стимулює утворення метильованих сполук у печінці. Також було підтверджено, що засвоєння адеметіоніну організмом відбувається типовими метаболічними шляхами, характерними для ендогенної сполуки (трансметилювання, транссульфування, декарбоксілювання тощо).

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 $\leq 5\%$.

Метаболізм. Реакції, які продукують, засвоюють та регенерують адеметіонін, називаються циклом адеметіоніну. На першому етапі цього циклу адеметіонінзалежні метилази використовують адеметіонін як субстрат для продукції 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 переносу метильної групи від 5-метилтетрагідрофолату. Зрештою, метіонін може перетворитися в адеметіонін, завершуючи цикл.

Виведення. У радіоізотопних дослідженнях 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 близько 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.

Протипоказання.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Через це, хоча можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (CІ33С), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

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

Оскільки недостатність вітаміну B_{12} та фолієвої кислоти (фолатів) 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 веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B_{12} та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам з групи ризику рекомендується

застосування вітаміну B₁₂ та/або фолієвої кислоти (фолатів) згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів (див. «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Метаболізм»).

Цей препарат не призначається для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження стосовно пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами.

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 можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з депресією зазвичай знаходяться у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного спостереження та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час 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.

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

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

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дослідження адеметіоніну не включали достатню кількість пацієнтів віком від 65 років, щоб установити, чи є різниця у відповіді на лікування порівняно із молодшими пацієнтами. На основі наявного клінічного досвіду не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Загалом, підбір дози для пацієнтів літнього віку необхідно здійснювати обережно, зазвичай розпочинаючи з найменшої рекомендованої дози, враховуючи збільшену частоту зниження печінкової, ниркової або серцевої функції,

наявність супутніх патологічних станів та застосування інших лікарських засобів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності.

У період годування груддю адеметіонін застосовують 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 при застосуванні адеметіоніну може виникнути запаморочення. Пацієнтам слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами до того часу, поки не буде цілковитої впевненості, що терапія адеметіоніном не впливає на їхню здатність виконувати зазначені види діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату (застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником) з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2–3 прийоми.

Таблетки слід ковтати цілими, 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), рекомендовано утриматися від їх застосування.

Початкова терапія

Перорально (всередину): рекомендована доза становить 10–25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг.

Підтримуюча терапія

Застосовувати перорально (всередину) 800–1600 мг/добу.

Індивідуальна початкова та підтримуюча доза повинна визначатися лікарем залежно від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних дозувань препарату в обігу.

Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально.

Діти.

Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені.

Передозування.

Випадки передозування адеметіоніном спостерігалися рідко. При передозуванні лікарі мають звертатися до місцевих токсикологічних центрів. Загалом, рекомендований нагляд за пацієнтом та застосування підтримуючого лікування.

Побічні реакції.

В ході клінічних досліджень адеметіонін застосовували близько 2000 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=1922), 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідкі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10000$).

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, езофагіт; рідкі – здуття живота.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часті – астенія; нечасті – набряк, гіпертермія, озноб*, реакції у місці введення*¹, некроз у місці введення*¹; рідкі – 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, дисгевзія*.

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 у пацієнтів з депресивними розладами (див. розділ «Особливості застосування»).

*Побічні реакції зі спонтанних повідомлень, про які частіше відомо зі спонтанних повідомлень або які 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=1922 (загальна кількість добровольців у клінічних дослідженнях).

¹Стосується ін'єкційної форми препарату.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в оригінальному блістері у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 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.