

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Гептор®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Гептор®

Международное непатентованное наименование (МНН): адеметионин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Состав

1 флакон лиофилизата содержит:

Действующее вещество: адеметионина бутандисульфат – 760 мг в пересчете на адеметионин-ион – 400 мг

В 1 мл растворителя содержится:

L-лизина моногидрат в пересчете на L-лизин – 68,48 мг, натрия гидроксида раствор до рН 9,8-10,3, вода для инъекций до 1 мл

Описание

лиофилизат: пористая масса белого или почти белого цвета

растворитель: прозрачная жидкость от бесцветного до желтоватого цвета с характерным запахом

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений 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 адеметионин 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 глутамин в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. После декарбок্সилирования 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 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 несульфатированных 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 1 недели лечения, и стабилизируется в течение 2 недель лечения.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность при парентеральном введении – 96 %, концентрация в плазме достигает максимальных значений через 45 минут.

Распределение

Связь с белками плазмы крови - незначительная, составляет ≤ 5 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости.

Метаболизм

Метаболизируется в печени. 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 в адеметионин, завершая цикл.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 1,5 ч. Выводится почками.

Показания к применению

Внутрипеченочный холестаз 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 некалькулезный (бескаменный) холецистит
- холангит

- цирроз печени
- энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.)

Внутрипеченочный холестаз у беременных

Симптомы депрессии

Противопоказания

- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатион-бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина В12 (цианокобаламин))
- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен)
- биполярные расстройства

С осторожностью

Беременность (I триместр) и период грудного вскармливания (применение возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка).

Одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, 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 Гептор® у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы

Внутривенно и внутримышечно.

Перед применением лиофилизат для внутримышечного и внутривенного введения следует

растворить с использованием прилагаемого растворителя. Остаток препарата должен быть утилизирован. Соответствующую дозу препарата для внутривенного введения далее следует растворить в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора глюкозы и ввести медленно в течение 1-2 часов.

Препарат нельзя смешивать со щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция.

В случае если лиофилизат имеет цвет, отличный от почти белого до белого с желтоватым оттенком (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Гептор® использовать не рекомендуется.

Начальная терапия:

Рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно.

Депрессия

От 400 мг/сут до 800 мг/сут (1-2 флакона в сутки) в течение 15-20 дней.

Внутрипеченочный холестаз

От 400 мг/сут до 800 мг/сут (1-2 флакона в сутки) в течение 2-х недель.

При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата Гептор® в виде таблеток в дозе 800-1600 мг/сут на протяжении 2-4 недель.

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

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

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

Побочное действие

Среди наиболее частых побочных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием более 2100 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея. Ниже приведены данные о побочных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n=2115) и при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения). Все реакции распределены по системам органов и частоте развития: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$).

Система органов	Частота	Нежелательные эффекты
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 со стороны психики	Часто Нечасто	Тревога, бессонница. Ажитация, спутанность сознания.
Нарушения со стороны нервной системы	Часто Нечасто	Головная боль. Головокружение, парестезии, 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. Вздутие живота, эзофагит.
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,

<i>Система органов</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательные эффекты</i>
		эритема)*.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, мышечные спазмы.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто Редко	Астения, отек, лихорадка, озноб*, реакции в месте введения*, некроз кожи в месте введения*. Недомогание.

*- нежелательные эффекты, выявленные при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения), 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 $X=2115$ (общее количество субъектов, наблюдаемых в клинических исследованиях).

Передозировка

Передозировка препарата Гептор® маловероятна. В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, и следует с осторожностью назначать 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 Гептор® 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.

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 требуется, 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 этих витаминов в плазме крови. Если недостаточность обнаружена, рекомендован прием цианокобаламина и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременный прием с адеметионином.

При иммунологическом анализе применение адеметионина может способствовать ложному определению показателя высокого содержания гомоцистеина в крови.

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 Гептор® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется водить автомобиль и работать с механизмами во время приема препарата до тех пор, пока у пациента не возникнет уверенность, что терапия не влияет на способность заниматься подобного вида деятельностью.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 400 мг.

Лиофилизат: по 400 мг активного вещества во флаконы бесцветного нейтрального стекла, герметически закупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

Растворитель: по 5 мл во флаконы бесцветного нейтрального стекла, герметически закупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми, или в ампулы нейтрального стекла вместимостью 5 мл.

По 5 флаконов с лиофилизатом и 5 флаконов или ампул с растворителем помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 30, 50 флаконов с лиофилизатом с эквивалентным количеством флаконов или ампул с растворителем вместе с инструкциями по применению в коробку из картона (для стационаров).

Срок годности

2 года (для лиофилизата). 3 года (для растворителя). Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53

или

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

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России:

Юридический адрес: Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д.15.

Адрес производства и фасовки лиофилизата: (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России): Россия, 634040, г. Томск, ул. Ивановского, д. 8.

Адрес места упаковки, выпускающего контроля качества:

(ООО «ВЕРОФАРМ»):

Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53

или

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

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос.

Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53

или

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

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71