

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

для медицинского применения

## Гепаретта®

**Регистрационный номер:** ЛП-004212

**Торговое наименование:** Гепаретта®

**Международное непатентованное наименование:** Адеметионин

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

**Состав лиофилизата на один флакон:**

*Действующее вещество:* адеметионина 1,4-бутандисульфат 760,0 мг (в пересчете на катион адеметионина 400,0 мг).

**Состав растворителя на одну ампулу:**

*Вспомогательные вещества:* L-лизин 342,4 мг; натрия гидроксид 11,5 мг; вода для инъекций до 5 мл.

**Описание:**

*Лиофилизат:* Белая или с желтоватым оттенком лиофилизированная масса.

*Растворитель:* Прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость с характерным запахом.

**Фармакотерапевтическая группа:** гепатопротекторное средство.

**Код АТХ:** А16АА02.

**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-аденозила-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 транссульфатирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (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 желчевыводящую систему. Эффективен при внутрипеченочном (внутридольковом и междольковом) 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 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. уровня 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 гепатотоксическими препаратами. Назначение пациентам с опиоидной наркоманией, сопровождающейся поражением печени, приводит к регрессии клинических проявлений абстиненции, улучшению функционального состояния печени и процессов микросомального окисления. Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение 2 недель лечения. Эффективен при рекуррентных эндогенной и невротической депрессиях, резистентных к амитриптилину. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани.

**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 гематозенцефалический 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 (Т1/2) - 1,5 часа. 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 бескаменный холецистит;

- холангит;

- цирроз печени;

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

Внутрипеченочный холестаз у беременных.

Симптомы депрессии.

**Противопоказания**

- биполярные расстройства, генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина);

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;

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

**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**

Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата 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.

Лиофилизат нужно растворять в специально прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Остаток препарата должен быть утилизи­рован. Препарат нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. В случае если лиофилизат имеет цвет, отличный от белого до почти белого (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Гепаретта® использовать не рекомендуется. Препарат Гепаретта® при внутривенном введении вводят очень медленно.

*Начальная терапия:*

Внутривенное или внутримышечное введение: рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сутки внутривенно или внутримышечно.

**Внутрипеченочный холестаз**

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

**Депрессия**

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

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

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

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Почечная недостаточность*

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

*Печеночная недостаточность*

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

*Дети*

Применение препарата Гепаретта® у детей противопоказано (эфффективность и безопасность не установлены).

**Побочное действие**

Все побочные реакции распределены по системам органов. Частота развития нежелательных реакций приведена согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000).

<b>Система органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательные эфффекты</b>
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 <p>Нечасто</p>	Тревога <p>Бессонница</p> <p>Ажитация</p> <p>Спутанность сознания</p>
Нарушения со стороны нервной системы	Часто <p>Нечасто</p> <p>Частота неизвестна</p>	Головная боль <p>Головокружение</p> <p>Парестезия</p> <p>Дисгевзия</p>
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«Приливы» <p>Артериальная гипотензия</p> <p>Флебит</p>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек гортани
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто <p>Нечасто</p>	Боль в животе <p>Диарея</p> <p>Тошнота</p> <p>Сухость во рту</p> <p>Диспепсия</p> <p>Метеоризм</p> <p>Желудочно-кишечная боль</p> <p>Желудочно-кишечное кровотечение</p> <p>Желудочно-кишечные расстройства</p> <p>Рвота</p> <p>Вздутие живота</p> <p>Эзофагит</p>

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто <p>Нечасто</p>	Кожный зуд <p>Повышенное потоотделение</p> <p>Ангioneвротический отек</p> <p>Кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)</p>
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия <p>Мышечные спазмы</p>
Общие расстрой-ства и нарушения в месте введения	Нечасто <p>Редко</p>	Астения <p>Отек</p> <p>Лихорадка</p> <p>Озноб</p> <p>Реакции в месте введения</p> <p>Некроз кожи в месте введения</p> <p>Недомогание</p>

Если любые из указанных в инструкции побочных эфффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эфффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

**Передозировка**

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

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Следует с осторожностью назначать адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также с травами и препаратами, содержащими триптофан.

**Особые указания**

Учитывая тонизирующий эфффект препарата, не рекомендуется применять его перед сном. При применении препарата Гепаретта® 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.

Есть вероятность внезапного появления или нарастания 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 вероятности 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.

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.

Один флакон препарата Гепаретта® лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 400 мг/5 мл содержит 6,61 мг натрия, что эквивалентно количеству натрия в 16,8 мг поваренной соли и составляет 0,3 % от рекомендуемой максимальной суточной дозы потребления натрия для взрослого.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

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

**Форма выпуска**

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

760 мг лиофилизата во флаконе бесцветного нейтрального стекла типа I, укупоренном резиновой пробкой с алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой или без пластмассовой крышки.

Растворитель по 5 мл в ампулах бесцветного нейтрального стекла типа I с кольцом излома или с точкой излома, или без кольца излома и без точки излома. По 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в общую из 10 ячеек или в две отдельные из 5 ячеек контурные ячейковые упаковки из полимерного материала;

или по 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в общую из 10 ячеек или в две отдельные из 5 ячеек контурные ячейковые упаковки из полимерного материала, покрытые алюминиевой фольгой с нанесением печати или без нанесения печати.

Одна общая контурная ячейковая упаковка или две отдельные контурные ячейковые упаковки с лиофилизатом и растворителем вместе с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения в пачку из картона.

По 30 или 50 флаконов с лиофилизатом с эквивалентным количеством ампул с растворителем вместе с равным количеством инструкций по применению лекарственного препарата для медицинского применения в коробку из картона или коробку из картона с перегородками (для стационаров).

Дополнительно в пачки или коробки с ампулами без кольца излома и точки излома помещают ножи ампульные или скарификаторы.

**Срок годности**

2 года (для лиофилизата).

3 года (для растворителя).

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

ФКП «Армавирская биофабрика», 352212, Россия, Краснодарский край, Новокубанский район, п. Прогресс, ул. Мечникова, д. 11.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

ООО «Тривиум-XXI», 115172, Россия, г. Москва, Гончарный пр., д. 8/40,

тел./факс: (495) 788-59-06,

сайт: www.trivium21.ru

Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.