

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 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 (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 цианко­баламина);

- 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»).

Пожилрой 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).

Система органов	Частота	Нежелательные эфффекты
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.