

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* адеметіонін;

1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну;

*допоміжні речовини:* відсутні.

1 ампула з розчинником містить L-лізин, натрію гідроксид, воду для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* порошок ліофілізований – ліофілізована ущільнена маса від практично білого до жовтуватого кольору, вільна від сторонніх часток; розчинник – прозора рідина від безбарвного до блідо-жовтого кольору, вільна від сторонніх часток; приготований розчин – прозорий розчин від безбарвного до жовтого кольору, без видимого осаду.

**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 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 (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 генезу. Фолієва кислота (фолати) та вітамін В<sub>12</sub> є невід'ємними конутрієнтами у процесах метаболізму та відновлення адеметіоніну.

##### *Внутрішньопечінковий холестаза.*

Внутрішньопечінковий холестаза 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 білірубину, 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 холестазу. 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 хвилин 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 застосовувати між прийомами їжі. При пероральному застосуванні таблетки абсорбуються у кишечнику 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 (трансметилування, 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  $^{14}\text{C}$ ) 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 холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки;
- внутрішньопечінковий холестаза 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  $\text{B}_{12}$ ).

##### ***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 (СИЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. «Особливості застосування»).

### **Особливості застосування.**

Цей лікарський засіб містить натрію менше 1 ммоль (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію. Одна доза лікарського засобу містить 8,28 мг натрію (еквівалентно вмісту натрію у 21,04 мг столової солі). Це еквівалентно 0,4 % від рекомендованого ВООЗ максимального добового прийому натрію для дорослих (5 г столової солі).

Внутрішньовенне введення розчину адеметіоніну необхідно проводити дуже повільно (див. «Спосіб застосування та дози»).

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

Оскільки недостатність вітаміну В<sub>12</sub> 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 В<sub>12</sub> та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам з групи ризику рекомендується застосування вітаміну В<sub>12</sub> 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 (СІЗЗС), 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 нагляду 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 тривожності у пацієнтів, які приймають 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 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 встановити, чи є різниця у відповіді на лікування порівняно з 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.*

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

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 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 можна розпочинати з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосування таблеток.

Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок необхідно розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу розчиненого адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1–2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути.

Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування.

*Початкова терапія*

Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу впродовж 2 тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг.

*Підтримуюча терапія*

Застосовувати перорально (всередину) згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Гептрал® у формі таблеток кишковорозчинних.

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.***

У 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 у 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 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 – астенія; нечасто – набряк, гіпертермія, озноб\*, реакції у місці введення\*, некроз у місці введення\*; 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-рухової системи та сполучної тканини:* нечасто – артралгія, м'язові судоми.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезії, дисгевзія\*.

*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»).

\*Побічні реакції зі спонтанних повідомлень, про які частіше відомо зі спонтанних повідомлень або які не спостерігались у ході клінічних досліджень, класифіковані за частотою виникнення «нечасто» 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).

**Термін придатності.** Порошок ліофілізований у флаконах – 3 роки. Розчинник в ампулах – 3 роки. На вторинній упаковці (картонній коробці) дата виробництва препарату вказується за порошком ліофілізованим. Термін придатності кінцевого препарату (комплекту) визначається відносно того компонента (порошок ліофілізований або розчинник), термін придатності якого закінчується раніше.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** Адеметіонін (розчин для ін'єкцій) не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію.

**Упаковка.** 5 скляних флаконів з порошком ліофілізованим та 5 ампул з розчинником по 5 мл в контурній чарунковій упаковці, запечатаній алюмінієвою фольгою. По одній контурній чарунковій упаковці у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Біолоджісі Італія Лаботорізі С.Р.Л., Італія/Biologici Italia Laboratories S.R.L., Italy або Делфарм Сен Ремі, Франція/Delpharm Saint Remy, France.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віа Філіппо Серперо, 2 - 20060 Мазате (МІ), Італія/Via Filippo Serpero, 2 - 20060 Masate (MI), Italy або Вул. де л'Іль, Сен Ремі Сюр Авр, 28380, Франція/Rue de l'Isle, Saint Remy Sur Avre, 28380, France.