

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
10.11.2016 № 1225
Регистрационное удостоверение
№ UA/15554/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ГЕП-АРТ
(HEP-ART)

Состав:

действующее вещество: 1 флакон лиофилизата содержит адеметионина 1,4-бутандисульфоната 760 мг, в пересчете на адеметионин 400 мг;
вспомогательные вещества: 1 ампула растворителя содержит L-лизин, натрия гидроксид, воду для инъекций.

Лекарственная форма. Лиофилизат для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: лиофилизованная масса от белого до светло желтого цвета, свободная от посторонних частиц.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код ATХ A16A A02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) – натуральная аминокислота, присутствующая практически во всех тканях и жидких средах организма. Адеметионин прежде всего действует как коэнзим и донор метильной группы во многих реакциях трансметилирования, которые являются важным метаболическим процессом у человека и у животных. Перенесение метильных групп (трансметилирование) адеметионина также является важным метаболическим процессом при строительстве фосфолипидной мембранны клеток и играет роль в текучести мембран.

Адеметионин способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Высокие концентрации адеметионина влияют на процессы трансметилирования, которые являются очень важными в мозговой ткани, благодаря влиянию на метаболизм катехоламинов (допамина, адреналина, норадреналина), индоламинов (серотонина, мелатонина) и гистамина.

Адеметионин является предшественником в образовании физиологических сульфурированных соединений (цистеина, таурина, глютатиона, коэнзима А и др.) в реакциях транссульфурирования. Глютатион, мощнейший антиоксидант, является важным компонентом для печеночной детоксикации. Адеметионин повышает уровень глютатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза.

Фолиевая кислота и витамин В₁₂ являются эссенциальными коннутриентами в процессах метаболизма и восстановления адеметионина.

Фармакокинетика.

Абсорбция. У человека после внутривенного введения фармакокинетический профиль адеметионина биэкспоненциальный с быстрой фазой распределения в тканях и клиренсом с периодом полувыведения около 1,5 часа. Абсорбция при внутримышечном введении – 96 %, максимальные плазменные концентрации достигаются через 45 минут после применения.

Распределение. Объем распределения составляет 0,41 и 0,44 л/кг для доз адеметионина 100 мг и 500 мг соответственно. Связывание с белками сыворотки крови незначительное и составляет ≤ 5 %.

КОНТРОЛЬНЫЙ

Метаболизм. Процесс метаболизма адеметионина является циклическим и называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзависимая метилаза использует адеметионин как субстрат для продукции S-аденозилгомоцистеина, который потом гидролизуется до гомоцистеина и adenозина с помощью S-аденозилгомоцистеингидралазы. Гомоцистеин, в свою очередь, трансформируется в метионин путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В конце концов, метионин может быть превращен в адеметионин, завершая цикл.

Клинические характеристики.

Показания.

- Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени;
- внутрипеченочный холестаз у беременных;
- депрессивные синдромы.

Противопоказания.

Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например недостаточность цистатионин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B₁₂).

Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Было сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Особенности применения.

Внутривенное введение необходимо проводить очень медленно.

Поскольку недостаточность витамина B₁₂ и фолиевой кислоты может вызывать уменьшение концентрации адеметионина, у пациентов из группы риска (анемия, заболевания печени, беременность или возможность развития витаминной недостаточности из-за других болезней или способа питания, такого как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином B₁₂ и/или фолиевой кислотой до или во время применения адеметионина. В случае невозможности проведения указанных исследований пациентам из группы риска рекомендуется применение витамина B₁₂ и/или фолиевой кислоты согласно инструкциям для медицинского применения этих лекарственных средств (см. раздел «Фармакологические свойства. Метаболизм»).

Адеметионин не рекомендуется для применения пациентам с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином.

Эффективность применения адеметионина длительностью более 6 недель для лечения депрессии неизвестна. Пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время терапии адеметионином симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или усиливаются. Пациенты с депрессией имеют повышенный риск совершения суицида или других серьезных поступков, поэтому требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью контроля эффективности лечения.

Были сообщения о кратковременном появлении или усилении чувства тревоги у пациентов, которые принимают адеметионин. В большинстве случаев в прерывании терапии не было

КОНТРОЛЬНЫЙ

необходимости. В некоторых случаях чувство тревоги исчезало после уменьшения дозы или прекращения терапии.

Опубликовано одно сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае предполагается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина.

Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

Печеночная недостаточность. Фармакокинетические характеристики у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим заболеванием печени не отличаются.

Следует контролировать уровень аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипераммониемии, которые применяют таблетки адеметионина.

Почекная недостаточность. Имеющиеся данные ограничены, поэтому таким пациентам адеметионин следует применять с осторожностью.

Самоубийство/суицидальные мысли.

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, суицидального поведения и самоубийства (или связанных с ним событий). Риск сохраняется до наступления ремиссии при лечении депрессии. Существенного улучшения может не происходить в течение первых недель лечения или в течение нескольких недель после начального курса терапии, поэтому пациентам с депрессией необходимо тщательное наблюдение, пока не будет наблюдаться улучшение состояния.

Другие психические заболевания, при которых применяют данный препарат, также могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, такие заболевания могут быть связаны с тяжелым депрессивным расстройством. При лечении пациентов с тяжелым депрессивным расстройством следует проявлять большую осторожность и применять те же самые меры безопасности, которые применяются при лечении пациентов с другими психическими заболеваниями.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало каких-либо побочных реакций. Адеметионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения польза для матери / риск для плода.

В период кормления грудью адеметионин применять только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

У некоторых пациентов в течение терапии адеметионином может возникнуть головокружение. В таких случаях следует воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут влиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Способ применения и дозы.

Лечение обычно начинают с парентерального введения препарата с дальнейшим применением адеметионина в форме таблеток. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением.

КОНТРОЛЬНЫЙ

Начальная терапия

Внутривенно или внутримышечно: рекомендованная доза составляет 5 – 12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 800 мг. Длительность начальной парентеральной терапии составляет 15 – 20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени.

Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Лиофилизированный порошок растворить в прилагаемом специальном растворителе непосредственно перед применением. Препарат можно вводить в виде внутримышечных или внутривенных инъекций. Внутривенное введение проводить очень медленно. Неиспользованную часть раствора нужно выкинуть.

Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме белого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за влияния повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения.

Пациенты пожилого возраста.

На основании имеющегося клинического опыта не обнаружено отличий в реакциях на лечение между пациентами пожилого возраста и младшими пациентами. Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы, учитывая снижение печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение других лекарственных средств.

Дети.

Безопасность и эффективность применения адеметионина детям не установлены.

Передозировка.

Редко сообщалось о случаях передозировки адеметионином. При передозировке рекомендовано наблюдение за пациентом и симптоматическое лечение в случае необходимости.

Побочные реакции.

Инфекции и инвазии: инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны психики: спутанность сознания, бессонница, тревога, ажитация.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечно-сосудистые расстройства, приливы, флебит, гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: вздутие живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота.

Со стороны гепатобилиарной системы: печеночная колика, цирроз печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: гипергидроз, зуд, кожные реакции, анионевротический отек, аллергические кожные реакции (например сыпь, зуд, крапивница, эритема).

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: артрит, мышечные судороги.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактоидные реакции или анафилактические реакции (например приливы, гиперемия, диспноэ, бронхоспазм, боль в спине, дискомфорт в грудной клетке, изменения артериального давления (гипотензия, гипертензия) или частоты пульса (тахиардия, брадикардия)).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: отек гортани.

Общие расстройства и реакции в месте введения: астения, озноб, реакции в месте введения (очень редко – с некрозом кожи), гриппоподобные симптомы, недомогание, периферические отеки, гипертермия.

Редко были сообщения о суицидальных мыслях/поведении (см. раздел «Особенности применения»).

КОНТРОЛЬНЫЙ

Срок годности. 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Адеметионин (раствор для инъекций) не следует смешивать со щелочными растворами или растворами, содержащими ионы кальция.

Упаковка.

Во флаконах № 5 в комплекте с растворителем по 5 мл в ампулах № 5.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 10.11.2016.

КОНТРОЛЬНЫЙ