

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ГЕПТА

Торговое название препарата: Гепта

Действующее вещество (МНН): S-Аденозил-L-метионина 1,4-бутандисульфат

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления инъекционного раствора

Состав:

1 флакон с лиофилизатом содержит:

Активное вещество: адеметионина 1,4-бутандисульфат 760 мг (соответствует 400 мг катиона адеметионина).

Ампула с растворителем содержит:

Активное вещество: L-лизин (в пересчёте на безводный) – 324,4 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид; вода для инъекций до 5 мл.

Описание: лиофилизированный препарат от практически белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Восстановительный раствор: прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Гепатопротектор

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 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 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 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 несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазае). 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 первой 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 $\leq 5\%$. 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 гидролизует 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 бескаменный холецистит;
 - холангит;
 - цирроз печени;
 - энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.).
- Внутрипеченочный холестаз у беременных.
- Симптомы депрессии.

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 Гепта использовать не рекомендуется.

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

Депрессия: от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1-2 флакона в сутки) в течение 15-20 дней.
Внутрипеченочный холестаз: от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1-2 флакона в сутки) в течение 2-х недель.

Пациенты пожилого возраста. Клинический опыт применения препарата Гепта 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 Гепта пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

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

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

Дети: Применение препарата Гепта у детей противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

Побочные действия.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

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 психики	Часто	Тревога

		Бессонница
	Нечасто	Ажитация Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезия, 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	Боль в животе Диарея Тошнота
	Нечасто	Сухость во рту Диспепсия Метеоризм Желудочно-кишечная боль Желудочно-кишечное кровотечение Желудочно-кишечные расстройства Рвота
	Редко	Вздутие живота Эзофагит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожный зуд
	Нечасто	Повышенное потоотделение Ангioneвротический отек* Кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)*
Нарушения со стороны скелетномышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия Мышечные спазмы
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто	Астения Отек Лихорадка Озноб* Реакции в месте введения* Некроз кожи в месте введения*

	Редко	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).

Противопоказания

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);

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.

Лекарственное взаимодействие

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 Гепта 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 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 Гепта 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 % рекомендуемой максимальной суточной дозы потребления натрия для взрослого.

Применение в период беременности или кормления грудью

В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гепта у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами

У некоторых пациентов при приеме препарата Гепта 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 подобным видом деятельности.

Передозировка

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

Форма выпуска

Порошок для приготовления инъекционного раствора по 760 мг во флаконах. Флаконы с соответствующим количеством ампул растворителя и инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре от +2°C до +8°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача

Производитель

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства на территории Республики Узбекистан:

СП ООО "JurabekLaboratories"

Республика Узбекистан, 100003, г. Ташкент, ул. Алмазар 165,

тел/факс: (99878) 1500303

Web:www.jurabek.uz