

## **Состав**

*действующее вещество:* адеметионин;

1 таблетка содержит 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфонату, что соответствует 500 мг катиона адеметионина;

*вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), магния стеарат, метакрилатный сополимер (тип А), полиэтиленгликоль 6000, полисорбаты, эмульсия симетикона, натрия гидроксид, тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки кишечнорастворимые.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, от белого до желтоватого цвета, без трещин, эффекта «шапочки» и набухания.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на пищеварительную систему и процессы метаболизма. Аминокислоты и их производные. Код АТХ А16А А02.

## **Фармакодинамика**

Адеметионин, или S-аденозил-L-метионин, является производной аминокислоты метионина. S-аденозил-L-метионин (адеметионин) - натуральная аминокислота, которая присутствует практически во всех тканях и жидких средах организма. Адеметионин, прежде всего, действует как коэнзим и донор метильной группы в реакциях трансметилирования, что является неотъемлемым метаболическим процессом у человека и у животных. Перенос метильных групп (трансметилирования) также является неотъемлемым метаболическим процессом при строительстве двойного фосфолипидного слоя в мембранах клеток и способствует текучести мембран. Адеметионин способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Процесс трансметилирования с участием адеметионина является ключевым в образовании нейромедиаторов центральной нервной системы, включая катехоламины (допамин, норадреналин, адреналин), серотонин, мелатонин и гистамин.

Адеметионин также является предшественником в образовании физиологических сульфурованных (тиоловых) соединений (цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А и др.) В реакциях транссульфурирования. Глутатион, мощный антиоксидант в печени, играет важную роль в печеночной детоксикации. Адеметионин повышает уровень печеночного глутатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза. Фолиевая кислота (фолат) и витамин В12 являются неотъемлемыми кофакторами в процессах метаболизма и восстановления адеметионина.

### *Внутрипеченочный холестаз.*

Внутрипеченочный холестаз может быть одним из осложнений острых и хронических заболеваний печени и может проявляться независимо от их этиологии. Это патологическое состояние характеризуется уменьшением секреции желчи гепатоцитами, что приводит к накоплению в крови веществ, которые обычно выводятся с помощью желчи, в частности билирубина, солей желчных кислот и ферментов.

Применение адеметионина позволяет преодолеть блокировку обмена (преобразование метионина на адеметионин), вызванное уменьшением активности фермента адеметионин-синтетазы. Таким образом восстанавливаются физиологические механизмы, которые препятствуют появлению холестаза. С помощью различных экспериментальных исследований было обнаружено, что антихолестатический эффект адеметионина обеспечивается благодаря: 1) восстановлению микротекуемости цитоплазматических мембран путем адеметионинзависимого синтеза мембранных фосфолипидов (уменьшение отношения холестерин / фосфолипиды) и 2) преодолению метаболического блокирования процесса транссульфурирования и, соответственно, восстановлению синтеза тиоловых групп, участвующих в эндогенных процессах детоксикации.

### **Фармакокинетика**

**Абсорбция.** У человека после введения фармакокинетический профиль адеметионина является биэкспоненциальной и состоит из фазы быстрого выраженного распределения в тканях и фазы конечной элиминации с периодом полувыведения около 1,5 часа. Абсорбция при введении является почти полной (96%), максимальная плазменная концентрация достигается через 45 мин после применения. После приема внутрь кишечных таблеток адеметионина максимальная плазменная концентрация является дозозависимой, составляет 0,5-1 мг/л и достигается через 3-5 ч после приема разовой дозы от 400 мг до 1000 мг. Плазменная концентрация снижается до первоначального значения в течение 24 часов. Биодоступность после перорального применения повышается,

если адеметионин применяется между приемами пищи. При пероральном применении таблетки абсорбируются в кишечном тракте и значительно повышают плазменную концентрацию адеметионина. Исследования на животных с помощью изотопных методов подтвердили, что пероральное применение адеметионина стимулирует образование метилированных соединений в печени. Также было подтверждено, что усвоение адеметионина организмом происходит типичными метаболическими путями, характерными для эндогенной соединения (трансметилирования, транссульфурования, декарбоксилирования и т.д.).

*Распределение.* Объем распределения составляет 0,41 и 0,44 л/кг для доз адеметионина 100 мг и 500 мг соответственно. Связывание с белками плазмы крови незначительное и составляет  $\leq 5\%$ .

*Метаболизм.* Реакции, которые производят, усваивают и регенерируют адеметионин, называются циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзалежни метилазы используют адеметионин как субстрат для продукции S-аденозил-гомоцистеина, который затем гидролизуетс до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозил-гомоцистеин-гидролазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации в метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В конце концов, метионин может превратиться в адеметионин, завершая цикл.

*Вывод.* В радиоизотопных исследованиях при пероральном применении радиоактивно меченого (метил  $^{14}\text{C}$ ) адеметионина у здоровых добровольцев выведение с мочой радиоактивного вещества составил  $15,5 \pm 1,5\%$  через 48 часов и вывод с фекалиями составило  $23,5 \pm 3,5\%$  через 72 часа, при этом в устойчивых пулах оставалось инкорпорированы около 60% вещества.

## **Показания**

- Внутрпеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и цирроз печени
- внутрпеченочный холестаз у беременных.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу препарата (см. Раздел «Состав»).

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

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Сообщалось о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Из-за этого, хотя возможность взаимодействия предполагается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. «Особенности применения»).

### **Особенности применения**

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

Поскольку недостаточность витамина В12 и фолиевой кислоты (фолатов) может привести к уменьшению концентрации адеметионина, пациентам из группы риска (анемия, заболевания печени, беременность или возможность развития витаминной недостаточности через другие болезни или способ питания, такой как веганство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если обнаружено недостаточность, рекомендуется лечение витамином В12 и / или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. В случае невозможности проведения указанных исследований пациентам из группы риска рекомендуется применение витамина В12 и / или фолиевой кислоты (фолатов) в соответствии с инструкциями по применению этих лекарственных средств (см. «Фармакологические свойства. Фармакокинетика. Метаболизм»).

Этот препарат не назначается для лечения депрессивных расстройств, но может применяться для лечения внутрипеченочного холестаза у пациентов с депрессивными расстройствами. Поэтому необходимо учитывать следующее предостережение относительно пациентов, получающих терапию антидепрессантами.

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

Опубликовано одно сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, который применял адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя возможность взаимодействия предполагается теоретически, следует с

осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска совершения суицида или других серьезных поступков, поэтому требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи при лечении антидепрессантами с целью надлежащего выявления и лечения симптомов депрессии. Пациенты, в анамнезе которых суицидальное поведение или мысли, или которые проявляют значительную степень суицидальных намерений, имеют повышенный риск намерений или попыток суицида, поэтому они должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения.

Были сообщения о кратковременную появление или усиление чувства тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев в прерывании терапии не было необходимости. Иногда чувство тревоги исчезало после уменьшения дозы или прекращения терапии.

#### *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, принимающих адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

*Почечная недостаточность.* Существуют ограниченные клинические данные по применению адеметионина пациентам с почечной недостаточностью. Таким пациентам адеметионин следует применять с осторожностью.

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

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Клинические исследования адеметионина не включали достаточное количество пациентов в возрасте от 65 лет, чтобы установить, есть ли разница в ответе на лечение по сравнению с молодыми пациентами. На основе имеющегося клинического опыта не выявлено различий в реакциях на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами. В общем, подбор дозы для

пациентов пожилого возраста необходимо проводить осторожно, обычно начиная с минимальной рекомендованной дозы, учитывая увеличенную частоту снижения печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение лекарственных средств.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

У некоторых пациентов при применении адеметионина может возникнуть головокружение. Пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами до тех пор, пока не будет полной уверенности, что терапия адеметионином не влияет на их способность выполнять указанные виды деятельности.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

В ходе клинических исследований у женщин, которых лечили адеметионином в III триместре беременности, не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности.

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

### **Способ применения и дозы**

Лечение может начинаться с парентерального введения препарата (применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем) с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу по применению таблеток. Суточную дозу таблеток можно разделить на 2-3 приема.

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Таблетки препарата Гептрал® покрыты специальной оболочкой, которая растворяется только в кишечнике, благодаря чему адеметионин высвобождается в двенадцатиперстной кишке. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует применять между приемами пищи.

Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендуется воздержаться от их применения.

## *Начальная терапия*

Перорально (внутрь) рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Начальная доза составляет 800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг.

## *Поддерживающая терапия*

Применять перорально (внутрь) 800-1600 мг/сут.

Индивидуальная начальная и поддерживающая доза должна определяться врачом в зависимости от массы тела и тяжести заболевания, а также с учетом имеющихся дозировок препарата в обращении.

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

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения адеметионина детям не установлены.

## **Передозировка**

Случаи передозировки адеметионином наблюдались редко. При передозировке врачи должны обращаться в местные токсикологических центров. В общем, рекомендуется наблюдение за пациентом и применения поддерживающего лечения.

## **Побочные реакции**

В ходе клинических исследований адеметионин применяли около 2000 пациентов. Чаще всего при лечении адеметионином сообщалось о головной боли, диарею и тошноту.

О следующие побочные реакции сообщалось с указанной частотой в ходе клинических исследований применения адеметионина (n = 1922), а также в спонтанных сообщениях. Побочные реакции классифицированы по системам органов (согласно MedDRA) и по частоте возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), жидкие ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ).

*Желудочно-кишечные расстройства:* часто - боль в животе, диарея, тошнота  
нечасто - сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечный боль,  
желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота,

эзофагит жидкие - вздутие живота.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто - астения нечасто - отек, гипертермия, озноб \*, реакции в месте введения \* 1, некроз в месте введения \* 1; редко - недомогание.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - гиперчувствительность \*, анафилактоидные реакции \* или анафилактические реакции (например гиперемия, одышка, бронхоспазм, боль в спине, дискомфорт в грудной клетке, изменения артериального давления (гипотензия, гипертензия) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия) ) \*.

*Инфекции и инвазии:* нечасто - инфекции мочевыводящих путей.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* нечасто - артралгия, мышечные судороги.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль нечасто - головокружение, парестезии, дисгевзия \*.

*Психические расстройства:* часто - тревога, бессонница нечасто - агитация, спутанность сознания.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - отек гортани \*.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто - зуд нечасто - гипергидроз, ангионевротический отек \*, аллергические кожные реакции (например сыпь, зуд, крапивница, эритема) \*.

*Сосудистые расстройства:* нечасто - приливы, гипотензия, флебит.

Редко сообщалось о суицидальных мыслях/поведении у пациентов с депрессивными расстройствами (см. Раздел «Особенности применения»).

\* Побочные реакции со спонтанных сообщений, о которых чаще известно из спонтанных сообщений или которые не наблюдались в ходе клинических исследований, классифицированные по частоте возникновения «редкие» ввиду того, что верхняя граница 95% доверительного интервала для ожидаемой частоты не превышает  $3/X$ , где  $X = 1922$  (общее количество добровольцев в клинических исследованиях).

1 Касается инъекционной формы препарата.

## **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Не требует особых условий хранения. Хранить в оригинальном блистере в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Аббви С.р.л., Италия/AbbVie S.r.l., Italy.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

С.Р. 148 Понтина КМ 52, СНС - Камповерди ди Априлия (лок. Априлия) - 04011 Априлия (ЛТ), Италия/S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).