

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕПРЕДА, 400 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждый флакон содержит 760,0 мг адеметионина (в пересчете на адеметионин-ион – 400,0 мг).

Каждый мл восстановленного раствора содержит адеметионин-иона 80 мг.

Растворитель L-лизин 68,5 мг/мл

Каждый мл растворителя содержит 68,5 мг L-лизина моногидрата (в пересчете на L-лизин).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Пористая масса белого или почти белого цвета.

Растворитель L-лизин 68,5 мг/мл

Прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ГЕПРЕДА показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

- Внутривенного холестаза 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 том числе ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.)
- Внутрипеченочного холестаза у беременных
- Симптомов депрессии

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная терапия

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 в виде таблеток в дозе 800–1600 мг/сутки на протяжении 2–4 недель.

Особые группы пациентов

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 функции печени, почек или сердца, другой сопутствующей патологии или одновременной терапии с другими лекарственными средствами, дозу препарата ГЕПРЕДА пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Параметры фармакокинетики препарата сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с

хроническими заболеваниями печени.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ГЕПРЕДА у детей и подростков до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

Препарат ГЕПРЕДА при внутривенном применении вводят очень медленно.

Терапия препаратом может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением адеметионина в форме таблеток.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к адеметионину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин-бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина)
- Биполярные расстройства

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью применять препарат ГЕПРЕДА при следующих состояниях:

- Беременность (I триместр)
- Период грудного вскармливания
- 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 4.5)
- Пожилой возраст
- Почечная недостаточность

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется применять его перед сном. При применении препарата ГЕПРЕДА 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 реакций, поэтому во время лечения препаратом ГЕПРЕДА 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 с 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 препаратом или одновременный прием с препаратом ГЕПРЕДА.

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.

Вспомогательные вещества

Препарат ГЕПРЕДА содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в расчете на одну дозу, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Известного лекарственного взаимодействия с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

Имеется сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин (необходима осторожность).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не рекомендуется назначать в I и II триместре беременности.

Лактация

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

У некоторых пациентов при применении препарата ГЕПРЕДА может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами во время применения препарата до тех пор, пока пациент не будет уверен, что терапия не влияет на способность заниматься подобного рода деятельностью.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых нежелательных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием более 2100 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея. Ниже приведены данные о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n=2115) и при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии адеметионином, распределены по системно-органным классам и перечислены ниже в таблице 1 с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении адеметионина

Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>		
	инфекции мочевыводящих путей	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		
	реакции гиперчувствительности	
	анафилактикоидные 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))*	
<i>Психические нарушения</i>		
тревога	ажитация	
бессонница	спутанность сознания	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
головная боль	головокружение	
	парестезия	
	дисгевзия*	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
	«приливы»	
	артериальная гипотензия	
	флебит	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
	отек гортани*	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
боль в животе	сухость во рту	вздутие живота
диарея	диспепсия	эзофагит
тошнота	метеоризм	
	боль в области желудка и кишечника	
	желудочно-кишечное кровотечение	
	желудочно-кишечные расстройства	
	рвота	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
кожный зуд	повышенное потоотделение	
	ангионевротический отек*	
	кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)*	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
	артралгия	
	мышечные спазмы	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
	астения	недомогание
	отек	
	лихорадка	
	озноб*	
	реакции в месте введения*	
	некроз кожи в месте введения*	

* - 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/Х, где Х = 2115 (общее количество субъектов, наблюдаемых в клинических исследованиях).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. академика
Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Передозировка препаратом ГЕПРЕДА маловероятна.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство.

Код АТХ: A16AA02

Механизм действия

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами.

Фармакодинамические эффекты

Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация препарата отмечена в печени и мозге. Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях:

трансметилировании, транссульфуровании, 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 несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазе). У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Биотрансформация

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-метил-тетрагидрофолата. В итоге метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 1,5 часа. Выводится почками.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Вспомогательные вещества отсутствуют.

Растворитель L-лизин 68,5 мг/мл

1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат нельзя смешивать со щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

По 400 мг действующего вещества во флаконы из трубки стеклянной для лекарственных средств вместимостью 10 мл или во флаконы бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл, герметично укупоренные бромо-бутиловыми резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

Растворитель

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или ампулы медицинского стекла первого гидролитического класса.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной без покрытия.

5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в контурной ячейковой упаковке помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают листок-вкладыш и скарификатор ампульный.

При использовании ампул с насечкой, кольцом излома или точкой излома скарификатор ампульный не вкладывают.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Лиофилизат нужно растворять в специально прилагаемом растворителе непосредственно перед введением.

Восстановленный раствор

В случае если лиофилизат имеет цвет, отличный от белого до почти белого (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), применять препарат ГЕПРЕДА не рекомендуется.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий на территории Российской Федерации, Республики Казахстан, Республики Беларусь, Республики Армения, Кыргызской Республики следует обращаться к местному держателю регистрационного удостоверения:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru,
document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ГЕПРЕДА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>