

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гептразан, 400 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин

Каждый флакон содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфат (в пересчете на ион адеметионина – 400,00 мг).

Вспомогательные 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

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Ллиофилизат

Ллиофильно-высушенная масса от белого до почти белого цвета.

Восстановленный раствор препарата: прозрачный раствор от бесцветного до желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Гептразан применяется у взрослых старше 18 лет:

- Внутривенный 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная терапия

Рекомендуемая доза составляет 5–12 мг/кг/сут.

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.

Поддерживающая терапия

При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием адеметионина в виде таблеток в дозе 800–1600 мг/сутки на протяжении 2–4 недель.

Терапия препаратом может быть начата с внутривенного введения с последующим применением препарата в виде таблеток или сразу с применения препарата в виде таблеток.

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 Гептразан 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 Гептразан у таких пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

Параметры фармакокинетики препарата сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Дети

Применение препарата Гептразан у детей до 18 лет противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к адеметионину или к любому из веществ растворителя.
- Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина).
- Биполярные расстройства.
- Возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 4.5). Пожилой возраст (60 лет и старше). Почечная недостаточность.

Особые указания

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется применять его перед сном.

При применении препарата Гептразан 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.

Вспомогательные вещества

Один флакон препарата Гептразан лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 400 мг/5 мл содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в расчете на одну ампулу с растворителем, т. е. практически не содержит натрий.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 СИОЗС, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также травами и препаратами, содержащими триптофан.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Применение адеметионина в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

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

У некоторых пациентов при приеме препарата Гептразан 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 подобного рода деятельностью.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых побочных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием более 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея. Ниже приведены данные о побочных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n = 1922) и при пострегистрационном применении адеметионина («спонтанные» сообщения).

Табличное резюме нежелательных реакций

Все реакции приведены по системно-органным классам и частоте развития. Обозначения частоты возникновения нежелательных реакций, применяемое в приведенной ниже таблице: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Нечасто	Инфекции мочевыводящих путей
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	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))*
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Тревога, бессонница
	Нечасто	Ажитация, спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезия, дисгевзия*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	«Приливы», артериальная гипотензия, флебит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Нечасто	Отек гортани*
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Часто	Боль в животе, диарея, тошнота
	Нечасто	Сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота, эзофагит

	Редко	Вздутие живота
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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, мышечные спазмы
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Отек, лихорадка, озноб*, реакции в месте введения*, некроз кожи в месте введения*
	Редко	Недомогание

* – нежелательные эффекты, выявленные при постмаркетинговом применении адеметионина (встречались чаще в «спонтанных» сообщениях), 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 $X = 1922$ (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. Специалистам в области здравоохранения рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения 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»:

<http://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Передозировка препаратом Гептразан маловероятна. В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ; аминокислоты и их производные.

Код АТХ: A16AA02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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:

транسمетилировании, транссульфуровании, трансаминировании. В реакциях транسمетилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфурования 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 холестазе). 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.

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 металлической 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

Не применимо.

Растворитель

L-лизин (в виде моногидрата)

Натрия гидроксид

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат

По 400 мг действующего вещества в пересчете на адеметионин-ион во флаконы из бесцветного нейтрального стекла, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми с крышками пластиковыми.

Растворитель: 5,0 мл растворителя в ампулы с точкой надлома или без нее из бесцветного нейтрального стекла первого гидролитического класса.

На флаконы с лиофилизатом и ампулы с растворителем наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или этикетку самоклеящуюся.

5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем или 5 флаконов с лиофилизатом или 5 ампул с растворителем в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 контурно-ячейковую упаковку, содержащую 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем или 1 контурную ячейковую упаковку, содержащую 5 флаконов с лиофилизатом, и 1 контурную ячейковую упаковку, содержащую 5 ампул с растворителем, вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6 или 10 контурных ячейковых упаковок, содержащих 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем или 6 или 10 контурных ячейковых упаковок, содержащих 5 флаконов с лиофилизатом, и 6 или 10 контурных ячейковых упаковок, содержащих 5 ампул с растворителем, вместе с листками-вкладышами в коробку из картона (для стационаров).

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

Особые требования к утилизации отсутствуют.

Перед применением лиофилизат для внутривенного и внутримышечного 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 практически белого до белого с желтоватым оттенком цвета (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Гептразан использовать не рекомендуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ИРВИН 2»

140000, Московская область, г. Люберцы, ул. Котельническая, д.13, помещение 11, комната 1.

Тел./факс: +7 (495) 800-77-87

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ИРВИН 2»

115230, г. Москва, 1-й Нагатинский проезд, дом 10, стр. 1, а/я 332.

Тел./факс: +7 (495) 800-77-87

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации в Российской Федерации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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