

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

Гепцифол, 400 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит адеметионина 1,4-бутандисульфоната 760 мг (эквивалентно 400 мг адеметионина).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета. Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

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

Препарат Гепцифол показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Вспомогательная терапия при установленных хронических заболеваниях печени, для улучшения и поддержания ее функций.
- Повышенная утомляемость при установленных хронических заболеваниях печени.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 10–25 мг адеметионина на 1 кг массы тела в сутки.

Обычно суточная доза составляет 1–2 таблетки в сутки (от 400–800 мг адеметионина в сутки) и может быть увеличена до 4 таблеток в сутки (до 1600 мг адеметионина в сутки). Эффект обычно проявляется через 7–14 дней лечения и сохраняется при дальнейшем применении препарата.

При отсутствии положительного эффекта от проводимой в течение 2 недель терапии препаратом или ухудшении состояния следует обратиться к врачу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клинический опыт применения препарата Гепцифол 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 Гепцифол 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 препарата у пациентов с почечной недостаточностью, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Гепцифол у таких пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, желательно в первой половине дня между приемами пищи.

Таблетки препарата Гепцифол следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до почти белого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гепцифол применять не рекомендуется.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к адеметионину 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 витамина В₁₂ (цианокобаламина)).
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения адеметионина в данной возрастной популяции).
- Биполярные расстройства.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также лекарственными средствами, содержащими триптофан, в том числе, растительного происхождения (см. раздел 4.5).

Пожилой возраст.

Почечная недостаточность.

Особые указания

Необходимо обратиться к врачу при отсутствии улучшения или ухудшения состояния.

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

При применении препарата Гепцифол пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять концентрацию мочевины и креатинина в плазме крови.

Пациентам с депрессией или получающих антидепрессанты следует обратиться к врачу перед началом приема препарата Гепцифол. Имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев прекращения приема препарата не требуется, в нескольких случаях тревога исчезала после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит цианокобаламина (витамина В₁₂) 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 витаминов (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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

Если Вы применяете нижеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные) перед применением препарата Гепцифол проконсультируйтесь с врачом.

Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, и следует с осторожностью применять адеметионин вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также лекарственными средствами, содержащими триптофан (в том числе, растительного происхождения).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Гепцифол при беременности не рекомендуется без наблюдения у врача.

Лактация

Применение препарата Гепцифол в период грудного вскармливания не рекомендуется без наблюдения у врача.

Фертильность

Данные отсутствуют.

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

При применении препарата Гепцифол возможны головокружение и снижение артериального давления. В случае появления данных нежелательных реакций следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до их исчезновения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых нежелательных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием примерно 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея.

Ниже приведены данные о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n=1922) и в пострегистрационном периоде наблюдения («спонтанные» сообщения).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам и частоте их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Система органов	Частота	Нежелательные реакции
<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 покраснение кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, изменение артериального давления (снижение артериального давления, повышение артериального давления) или частоты пульса (учащение, урежение))
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Тревога Бессонница
	Нечасто	Ажитация (сильное эмоциональное возбуждение, сопровождающееся двигательным беспокойством) Спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение Парестезия Дисгевзия (расстройства вкуса, характеризующиеся утратой вкуса или извращением вкусовых восприятий)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	«Приливы» Снижение артериального давления 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
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	Кожный зуд
	Нечасто	Повышенное потоотделение Ангioneвротический отек Кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Нечасто	Артралгия Мышечные спазмы
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	Астения
	Нечасто	Отек Лихорадка Озноб
	Редко	Недомогание

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 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»:

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

4.9. Передозировка

Передозировка препаратом Гепцифол маловероятна.

Лечение

В случае передозировки препаратом Гепцифол следует немедленно обратиться к врачу.

Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A16AA02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов. Оказывает желчегонное действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) – это аминокислота естественного происхождения, которая присутствует практически во всех тканях и биологических жидкостях в организме. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге. Адеметионин является производным серосодержащей аминокислоты – метионина. Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях. Участвует в синтезе фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. 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. Опосредованно

участвует в стимуляции регенерации и пролиферации клеток печени, что уменьшает риск фиброзирования. 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 прохождению желчных кислот в желчевыводящие пути. Эффективен при внутридольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в клетках печени.

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) адеметионин снижает выраженность кожного зуда и способствует улучшению биохимических показателей крови, в т.ч. концентрации прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз и др. Желчегонный и гепатопротекторный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Показана эффективность при гепатопатиях, обусловленных различными гепатотоксичными препаратами. В ряде исследований была подтверждена эффективность адеметионина при лечении повышенной утомляемости у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

5.2. Фармакокинетические свойства

Таблетки покрыты пленочной оболочкой, растворяющейся только в кишечнике, благодаря чему адеметионин высвобождается в двенадцатиперстной кишке.

Абсорбция

Максимальные концентрации ($C_{\max}$) адеметионина в плазме являются дозозависимыми и составляют 0,5–1 мг/л через 3–5 часов после однократного приема внутрь в дозах от 400 до 1000 мг. $C_{\max}$ адеметионина в плазме снижаются до исходного уровня в течение 24 часов. Биодоступность адеметионина при пероральном приеме увеличивается при приеме препарата натощак.

Распределение

Связь с белками плазмы крови – незначительная, составляет $\leq 5\%$. 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-аденозилгомоцистеингидролазы. 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.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 1,5 часа. Выводится почками. В исследованиях у здоровых добровольцев при приеме внутрь меченного (метил ^{14}C) S-аденозил-L-метионина в моче было обнаружено $15,5 \pm 1,5$ % радиоактивности через 48 часов, а в кале – $23,5 \pm 3,5$ % радиоактивности через 72 часа. Таким образом, около 60 % было задепонировано.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Кремния диоксид коллоидный

Целлюлоза микрокристаллическая 200

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Оболочка кишечнорастворимая

Гипромеллоза Е15

Метакриловой кислоты и этилметакрилата сополимер 1:1

Макрогол 6000

Тальк

Гидроксид натрия

Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок из ППА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

Пачки помещают в групповую упаковку.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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