

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионина 1,4-бутандисульфонат.

Каждый флакон содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфоната (в пересчете на катион адеметионина 400 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых следует 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

Белая или с желтоватым оттенком ллиофилизированная масса.

Растворитель

Прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость с характерным запахом.

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

Препарат Гепаретта показан к применению у взрослых с 18 лет при:

- внутрипеченочном холестазае 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.);

- внутрипеченочном холестазах у беременных;
- симптомах депрессии (см. раздел 4.4.).

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 адеметионина 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 Гепаретта 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 Гепаретта у таких пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Препарат Гепаретта противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет, поскольку

эффективность и безопасность применения не установлены (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

Препарат Гепаретта при внутривенном введении вводят очень медленно.

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

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к адеметионину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- биполярные расстройства;
- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианкобаламина);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Беременность (I триместр) и период лактации (применение возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка) (см. раздел 4.6.);
- 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 (см. раздел 4.2.);
- почечная недостаточность (см. раздел 4.2.).

Особые указания

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

Пациенты с циррозом печени

При применении препарата Гепаретта пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови.

Пациенты с биполярным расстройством

Не рекомендуется применять адеметионин пациентам с биполярными расстройствами (см. раздел 4.3.).

Пациенты с депрессией

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.

Тревожность у пациентов на фоне применения адеметионина

Есть вероятность внезапного появления или нарастания тревоги у пациентов, применяющих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требуется, в нескольких случаях тревога исчезала после снижения дозы или отмены препарата.

Дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты

Поскольку дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты может снизить содержание адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, при беременности или вероятности 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.

Контроль функции почек

Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Влияние на лабораторные показатели

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 Гепаретта содержит 6,61 мг натрия, что эквивалентно количеству натрия в 16,8 мг поваренной соли и составляет 0,3 % от рекомендуемой максимальной суточной дозы потребления натрия для взрослого. Таким образом, препарат Гепаретта содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует с осторожностью назначать адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также с травами и препаратами, содержащими триптофан.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата у беременных в I триместре возможно только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Применение препарата во время лактации возможно только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

Фертильность

Данные отсутствуют.

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

Гепаретта может оказывать выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. У некоторых пациентов при применении препарата Гепаретта может возникнуть головокружение. Не рекомендуется водить автомобиль и работать с механизмами во время приема препарата до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобного вида 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

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: 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 эффекты
<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
	Частота неизвестна	Дисгевзия*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	«Приливы» Артериальная гипотензия Флебит

Система органов	Частота	Нежелательные эффекты
<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 Вздутие живота
	Редко	Эзофагит
<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>	Нечасто	Астения Отек Лихорадка Озноб* Реакции в месте введения* Некроз кожи в месте введения*
	Редко	Недомогание

* – нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном 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 7 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 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Передозировка препаратом Гепаретта 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 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 глутамин 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 адеметионин 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. Фармакокинетика

Абсорбция

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.

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 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.

Элиминация

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Отсутствуют.

Растворитель

L-лизин

Натрия гидроксид

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат

2 года.

Растворитель

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

760 мг лиофилизата во флакон бесцветного нейтрального стекла типа I, укупоренный резиновой пробкой с алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой или без пластмассовой крышки.

5 мл растворителя в ампулу бесцветного нейтрального стекла типа I с кольцом излома или с точкой излома, или без кольца излома и без точки излома.

5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в общую из 10 ячеек или в две отдельные из 5 ячеек контурные ячейковые упаковки из полимерного материала; или 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в общую из 10 ячеек или в две отдельные из 5 ячеек контурные ячейковые упаковки из полимерного материала, покрытые алюминиевой фольгой с нанесением печати или без нанесения печати.

Одна общая контурная ячейковая упаковка или две отдельные контурные ячейковые упаковки с лиофилизатом и растворителем вместе с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения в пачку из картона.

30 или 50 флаконов с лиофилизатом с эквивалентным количеством ампул с растворителем вместе с равным количеством инструкций по применению лекарственного препарата для медицинского применения в коробку из картона или коробку из картона с перегородками (для стационаров).

Дополнительно в пачки или коробки с ампулами без кольца излома и точки излома помещают ножи ампульные или скарификаторы.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Приготовление раствора перед применением

Лиофилизат нужно растворять в специально прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Остаток препарата должен быть утилизирован.

В случае если лиофилизат имеет цвет, отличный от белого до почти белого (в следствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Гепаретта использовать не рекомендуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «НПК ГЕПАТОПРОТЕКЦИЯ»

194292, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г муниципальный округ Сергиевское,

ул. Домостроительная, д. 16, лит. Е, помещ. 3

Тел./факс: + 7 (812) 647 02 46

Электронная почта: info@farmamedspb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «НПК ГЕПАТОПРОТЕКЦИЯ»

194292, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г муниципальный округ Сергиевское,

ул. Домостроительная, д. 16, лит. Е, помещ. 3

Тел./факс: + 7 (812) 647 02 46

Электронная почта: info@farmamedspb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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