

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Гептразан, 400 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждая таблетка содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфоната (в пересчете на адеметионин-ион 400 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. Ядро от белого до почти белого цвета.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Гептразан показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет:

- для вспомогательной терапии при установленных хронических заболеваниях печени, для улучшения и поддержания ее функций;
- при повышенной утомляемости при установленных хронических заболеваниях печени.

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

#### Режим дозирования

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

Обычно суточная доза составляет 1-2 таблетки в сутки (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 Гептразан или ухудшении состояния следует обратиться к врачу.

#### 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 пациентам пожилого возраста 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 адеметионина сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

#### Дети

Гептразан не следует назначать (применять) у детей и подростков до 18 лет в связи с риском, связанным с опасениями относительно безопасности и эффективности (см. раздел 4.3.).

#### Способ применения

Для приема внутрь.

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

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

### **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 бетасинтазы, нарушение метаболизма витамина В<sub>12</sub>).
- 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.

*Если у Вас есть одно из перечисленных выше заболеваний/состояний или факторов риска, перед применением препарата необходимо проконсультироваться с врачом.*

Необходимо обратиться к врачу при отсутствии улучшения или ухудшении состояния.

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать 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 концентрацию мочевины и креатинина в плазме крови.

Пациентам с депрессией или получающих антидепрессанты следует обратиться к врачу перед началом приема препарата Гептразан. 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 В<sub>12</sub>) 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.

#### Дети

Безопасность и эффективность препарата Гептразан у пациентов педиатрического возраста не установлены. Прием препарата пациентам до 18 лет противопоказан (см. раздел 4.3.).

#### **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 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 Гептразан при беременности не рекомендуется без наблюдения у врача.

##### Лактация

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

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

При применении препарата Гептразан 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 побочных реакций, выявленных в ходе клинических исследований адеметионина с участием примерно 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

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

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам и частоте их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

| Нежелательная лекарственная реакция<br>Класс систем органов | Частота |
|-------------------------------------------------------------|---------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                   |         |
| Инфекции мочевыводящих путей                                | Нечасто |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>                |         |
| Реакции гиперчувствительности                               | Нечасто |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Анафилактикоидные 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)) | Нечасто |
| <i>Психические нарушения</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |         |
| Тревога                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Часто   |
| Бессонница                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Часто   |
| Ажитация (сильное эмоциональное возбуждение, сопровождающееся двигательным беспокойством)                                                                                                                                                                                                                                | Нечасто |
| Спутанность сознания                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Нечасто |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |
| Головная боль                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Часто   |
| Головокружение                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Нечасто |
| Парестезия                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Нечасто |
| Дисгевзия (расстройства вкуса, характеризующиеся утратой вкуса или извращением вкусовых восприятий)                                                                                                                                                                                                                      | Нечасто |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
| «Приливы»                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Нечасто |
| Снижение артериального давления                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Нечасто |
| Флебит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Нечасто |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>                                                                                                                                                                                                                                    |         |
| Отек гортани                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Нечасто |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
| Боль в животе                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Часто   |
| Диарея                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Часто   |
| Тошнота                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Часто   |
| Сухость во рту                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Нечасто |
| Диспепсия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Нечасто |
| Метеоризм                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Нечасто |
| Желудочно-кишечная боль                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Нечасто |
| Желудочно-кишечное кровотечение                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Нечасто |
| Желудочно-кишечные расстройства                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Нечасто |
| Рвота                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Нечасто |
| Эзофагит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Нечасто |
| Вздутие живота                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Редко   |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
| Кожный зуд                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Часто   |
| Повышенное потоотделение                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Нечасто |
| Ангioneвротический отек                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Нечасто |
| Кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)                                                                                                                                                                                                                                          | Нечасто |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>                                                                                                                                                                                                                                                   |         |
| Артралгия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Нечасто |
| Мышечные спазмы                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Нечасто |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |
| Астения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Часто   |
| Отек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Нечасто |
| Лихорадка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Нечасто |
| Озноб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Нечасто |
| Недомогание                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Редко   |

## 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

## **4.9. Передозировка**

Передозировка препарата Гептразан маловероятна.

В случае передозировки препарата Гептразан следует немедленно обратиться к врачу.

## Лечение

Симптоматическое.

## **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. 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 пассажу желчных кислот в желчевыводящие пути. Эффективен при внутридольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в клетках печени. 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 дозависимыми и составляют 0,5-1 мл/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-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 ч. Выводится почками. В исследованиях у здоровых добровольцев при приеме внутрь меченного (метил  $^{14}\text{C}$ ) 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.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Токсикологические исследования предполагали пероральное, подкожное, внутривенное и внутримышечное введение однократных и многократных доз препарата различным видам лабораторных животных обоих полов, включая мышей, крыс, хомяков и собак.

В исследованиях токсичности многократных доз было обнаружено, что почка является органом-мишенью токсического воздействия препарата у крыс и хомяков и, в меньшей степени, у собак. У крыс другим возможным органом-мишенью является яичко.

Другие значимые изменения в органах отсутствовали. В исследованиях токсичности однократных и многократных доз (продолжительностью до 104 недель), токсического воздействия на репродуктивную функцию и мутагенности не было обнаружено других признаков токсических эффектов.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

целлюлоза микрокристаллическая

карбоксиметилкрахмал натрия

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

*Вспомогательные вещества (оболочка):*

метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1]

тальк

макрогол

кремния диоксид коллоидный



натрия бикарбонат

натрия лаурилсульфат

симетикон эмульсия 30 %

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности при хранении**

2 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 25 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой, ламинированной ориентированной полиамидной и поливинилхлоридной пленкой и фольги алюминиевой или из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

20, 40 или 50 таблеток в банку из полипропилена или полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой для лекарственных средств с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки или 1 банку вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

## **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.

## **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**

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:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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