

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждая таблетка содержит адеметионина 1,4-бутандисульфонат 760 мг в пересчете на адеметионин-ион 400 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

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Двойковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

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

Препарат Гепаретта применяют у взрослых старше 18 лет по следующим показаниям:

- 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 Гепаретта 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 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

Безопасность и эффективность адеметионина у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Применение препарата Гепаретта у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано.

Способ применения

Внутрь.

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

Таблетки препарата Гепаретта следует вынимать из упаковки непосредственно перед приемом внутрь.

В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого или почти белого, препарат Гепаретта 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 B₁₂).
- Биполярные расстройства.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а

также лекарственными средствами, содержащими триптофан, в том числе, растительного происхождения (см. раздел 4.5.).

- Пожилой возраст (см. раздел 4.2.).
- Почечная недостаточность (см. раздел 4.2.).

Особые указания

Необходимо обратиться к врачу при отсутствии улучшения или ухудшении состояния.

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 депрессией

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 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.

Дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты

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.

Контроль функции почек

Во время длительной терапии необходимо определять концентрацию мочевины и креатинина в плазме 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

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на разовую дозу (400 мг), то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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. 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.

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

Лактация

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

Применение препарата Гепаретта 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 Гепаретта 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 с участием более 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

Для оценки частоты возникновения нежелательных явлений использованы следующие критерии в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: 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 ($< 1/10\,000$).

<i>Система органов</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательные реакции</i>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны иммунной системы	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))
Нарушения психики	Часто Нечасто	Тревога, бессонница Ажитация (сильное эмоциональное возбуждение, сопровождающееся двигательным беспокойством), спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто Нечасто	Головная боль Головокружение, парестезия, дисгевзия (расстройства вкуса, характеризующиеся утратой вкуса или извращением вкусовых восприятий)
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«Приливы», снижение артериального давления, флебит

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек гортани
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто Нечасто Редко	Боль в животе, диарея, тошнота Сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота, эзофагит Вздутие живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Нечасто	Кожный зуд Повышенное потоотделение, ангионевротический отек, кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия Мышечные спазмы
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто Нечасто Редко	Астения Отек, лихорадка, озноб 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 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 (Росздравнадзор)

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»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Передозировка препаратом Гепаретта маловероятна.

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 том числе 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 натошак.

Распределение

Связь с белками плазмы - 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 ч. 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

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметикрахмал натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Вспомогательная оболочка

Макрогол 6000

Тальк

Гипромеллоза

Кишечнорастворимая оболочка

Метакриловой кислоты и этакрилата сополимер [1:1]

Тальк

Титана диоксид

Кремния диоксид коллоидный

Натрия гидрокарбонат

Натрия лаурилсульфат

Симетикон эмульсия 30 %

Макрогол 6000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой ламинированной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой полипропиленовой с контролем первого вскрытия с вставкой с влагопоглотителем. 1 банка вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

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.

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 «Фармамед»

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

Домостроительная, д. 16, лит. Е, пом. 2

Тел.: +7 (812) 647 02 46

Адрес электронной почты: info@farmamedspb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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