

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждый флакон с лиофилизатом содержит: адеметионина 1,4-бутандисульфат 760 мг (400 мг в пересчете на адеметионин-ион).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая ампула с растворителем содержит 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 для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения:

Пористая масса от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель (раствор L-лизина 68,48 мг/мл):

Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета с характерным запахом.

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

РЕГЕПАТОН показан к применению у взрослых старше 18 лет при следующих заболеваниях и состояниях:

- внутрипеченочный холестаз, развивающийся при прецирротических и цирротических состояниях, обусловленных следующими заболеваниями:
 - жировая дистрофия печени;
 - хронический гепатит;
 - токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибактериальные, 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.);

- внутрипеченочный холестаз у беременных;
- симптомы депрессии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Начальная терапия

Рекомендуемая доза составляет 5–12 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно.

Депрессия

От 400 мг до 800 мг в сутки (1–2 флакона в сутки) в течение 15–20 дней.

Внутрипеченочный холестаз

От 400 мг до 800 мг в сутки (1–2 флакона в сутки) в течение 14 дней.

Поддерживающая терапия

При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием адеметионина в виде таблеток в дозе 800–1600 мг в 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 по сравнению с более молодыми пациентами. Однако, учитывая высокую вероятность имеющихся у пожилых пациентов нарушений функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы, наличие другой сопутствующей патологии или одновременной терапии другими лекарственными препаратами, дозу адеметионина для пациентов пожилого возраста следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона рекомендуемых доз.

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеются ограниченные клинические данные о применении адеметионина у пациентов с почечной недостаточностью, в связи с чем рекомендуется соблюдать осторожность при применении адеметионина у пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно или внутримышечно. Инструкции 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.
- Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин-бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина).
- Возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен).
- Биполярные расстройства.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При одновременном приеме препарата с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также препаратами растительного происхождения, содержащими триптофан (см. раздел 4.5); в пожилом возрасте; при почечной недостаточности.

Особые указания

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

При применении препарата РЕГЕПАТОН 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 РЕГЕПАТОН. Имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требовалась, в некоторых случаях тревога исчезала после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты может приводить к снижению содержания адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, беременностью 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 витамина B12 и/или фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременный прием с адеметионином.

Влияние на результаты определения гомоцистеина иммунологическими методами

Адеметионин искажает результаты иммунологических тестов для определения гомоцистеина, которые могут показать ложное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов, получающих лечение препаратом РЕГЕПАТОН. У данной категории пациентов рекомендуется использовать неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. Есть сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, и следует с осторожностью применять адеметионин вместе с антидепрессантами из группы СИОЗС, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также лекарственными средствами, содержащими триптофан, в том числе растительного происхождения (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в последнем триместре беременности не вызывало нежелательных реакций. Применение адеметионина в первом триместре беременности допускается только если потенциальная польза для женщины превышает возможный риск для плода.

Лактация

Применение адеметионина в период лактации допускается только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность

Данные отсутствуют.

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

У некоторых пациентов при применении адеметионина 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 вида деятельностью

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых нежелательных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием более 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 при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения). Все реакции распределены по системам органов и частоте развития: 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 ($< 1/10000$), неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны иммунной системы	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)*
Психические нарушения	Часто	Тревога, бессонница
	Нечасто	Ажитация, спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезия, дисгевзия*
Нарушения со стороны	Нечасто	«Приливы», артериальная гипотензия, флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек гортани*
Желудочно-кишечные нарушения	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, 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 нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Отек, лихорадка, озноб*, реакции в месте инъекции*, некроз кожи в месте введения*
	Редко	Недомогание

*нежелательные реакции, выявленные при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения), не наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были отнесены к числу нежелательных реакций с частотой встречаемости «нечасто» на основании того, что верхний предел 95% доверительного интервала оценки встречаемости не превышает 3/X, где X = 1992 (общее количество пациентов, участвовавших 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

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

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Передозировка адеметионином маловероятна.

Симптомы

Не описаны.

Лечение

В случае передозировки адеметионином рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты для желудочно-кишечного тракта и обмена веществ, аминокислоты и их производные.

Код АТХ: A16AA02

Механизм действия

Адеметионин восполняет дефицит S-аденозил-Е-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, транссульфурировании, трансаминировании. В реакциях транسمетилирования адеметионин предоставляет метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфурирования 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 фиброобразования.

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).

Фармакодинамические эффекты

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов. Также препарат обладает антидепрессивной активностью. Адеметионин оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипечёночного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе 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

Дети

Данные отсутствуют

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность адеметионина при парентеральном введении составляет 96 %, $C_{\max}$ в плазме достигается через 45 минут после введения.

Распределение

Связь с белками плазмы крови – незначительная и составляет $\leq 5\%$. Адеметионин проникает через гематоэнцефалический барьер. Отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости.

Биотрансформация

Адеметионин метаболизируется в печени. Процесс метаболизма адеметионина является циклическим и называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионин-зависимые 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 ($T_{1/2}$) адеметионина составляет 1,5 ч. Выводится почками.

Линейность

Данные отсутствуют.

Фармакокинетическая- фармакодинамическая зависимость

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клинический опыт применения препарата РЕГЕПАТОН не выявил каких-либо различий в его эффективности у пациентов пожилого возраста и пациентов более молодого возраста (см. раздел 4.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Параметры фармакокинетики адеметионина были сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническими заболеваниями печени (см. раздел 4.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Клинические данные о применении препарата РЕГЕПАТОН у пациентов с почечной недостаточностью ограничены, в связи с чем рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата РЕГЕПАТОН у таких пациентов (см. раздел 4.2).

Дети

Данные отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Вспомогательные вещества отсутствуют.

Растворитель

L-лизина моногидрат (в пересчете на L-лизин)

Натрия гидроксида раствор 1 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года (для лиофилизата)

3 года (для растворителя)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной (вторичной) упаковке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 760 мг действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми на основе бутилкаучука или бромбутиловыми пробками для лиофильной сушки, обжатые алюминиево-пластиковыми колпачками типа «flip-off».

По 5 мл растворителя в ампулы вместимостью 5 мл из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса с кольцом или точкой надлома.

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

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

По 30 флаконов или 50 флаконов с лиофилизатом с равным количеством ампул с растворителем и равным количеством листков-вкладышей в коробку из картона (для стационаров).

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

Перед применением лиофилизат следует растворить с использованием прилагаемого растворителя. Восстановленный раствор представляет собой прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета. Остаток препарата должен быть утилизирован.

Соответствующую дозу РЕГЕПАТОНА для внутривенного введения далее следует растворить в 250 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы и вводить медленно в течение 1–2 часов.

При использовании РЕГЕПАТОНА необходимо соблюдать следующие меры предосторожности:

- адеметионин нельзя смешивать со щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция;
- в случае, если лиофилизат имеет цвет, отличный от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат использовать не рекомендуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ДИАМЕД-фарма»

Адрес: 141069, Московская область, г. Королёв, ул Советская (Первомайский мкр), д. 31

Тел.: +7 (499) 707 11 52

Электронная почта: kp@diamed-farma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «ДИАМЕД-фарма»

Адрес: 141069, Московская область, г. Королёв, ул. Советская (Первомайский мкр), д. 31

Тел.: +7 (499) 707 11 52

Электронная почта: kp@diamed-farma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

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