

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждый флакон содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфат (в пересчете на ион адеметионина – 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

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Ллиофилизат

Ллиофилизированный порошок или пористая, уплотненная в таблетку масса белого или почти белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Восстановленный раствор

Прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета.

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

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

- Внутрипеченочный холестаз 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 т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.).
- Внутрипеченочный холестаз у беременных.
- Симптомы депрессии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная терапия

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

Депрессия

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

Внутрипеченочный холестаз

От 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1–2 флакона в сутки) в течение 2-х недель.

При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием адеметионина в виде таблеток в дозе 800–1600 мг/сутки на протяжении 2–4 недель.

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

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 Гепцифол экспресс 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 Гепцифол экспресс 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 у детей до 18 лет на данный момент не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

Инструкцию по приготовлению 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

Беременность (I триместр) и период грудного вскармливания (применение возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка).

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.

Почечная недостаточность.

Особые указания

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать его перед сном. При применении препарата Гепцифол экспресс пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.

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.

Также имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требуется, в нескольких случаях тревога исчезала после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит цианокобаламина 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 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.

Вспомогательные вещества

Один флакон препарата Гепцифол экспресс, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 400 мг/5 мл содержит 6,61 мг натрия, что эквивалентно количеству натрия в 16,8 мг поваренной соли и составляет 0,3 % рекомендуемой максимальной суточной дозы потребления натрия для взрослого.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гепцифол экспресс у беременных в I триместре возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Применение препарата Гепцифол экспресс в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

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

У некоторых пациентов при приеме препарата Гепцифол экспресс 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 примерно 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея. Ниже приведены данные о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n=1922) и при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения).

Табличное резюме нежелательных реакций

Все реакции распределены по системам органов и частоте развития: 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 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))*
	Часто	Тревога Бессонница
<i>Психические нарушения</i>	Нечасто	Ажитация Спутанность сознания
	Часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Нечасто	Головокружение Парестезия Дисгевзия*
	Часто	«Приливы» Артериальная гипотензия 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 Ангионевротический 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
	Часто	Астения
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Нечасто	Отек Лихорадка Озноб* Реакции в месте введения* Некроз кожи в месте введения*
	Редко	Недомогание

* – нежелательные реакции, выявленные при постмаркетинговом применении адеметионина (встречались чаще в «спонтанных» сообщениях), 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 $X = 1922$ (общее количество субъектов, наблюдаемых в клинических исследованиях).

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 экспресс маловероятна. В случае передозировки 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 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, транссульфурировании, трансаминировании. В реакциях транسمетилирования адеметионин донирует 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 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 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). У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза Адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т.ч. 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность при парентеральном введении – 96 %, концентрация в плазме достигает максимальных значений через 45 минут.

Распределение

Связь с белками плазмы крови – незначительная, составляет ≤ 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Вспомогательные вещества отсутствуют.

Растворитель

L-лизина моноацетат

натрия гидроксида раствор (для коррекции pH)

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать со щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция.

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 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 760 мг лиофилизата во флаконы из бесцветного стекла (тип I), укупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 5 мл растворителя в ампулы из бесцветного стекла (тип 1). На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 5 флаконов с препаратом и 5 ампул с растворителем вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в коробку из картона с перегородками. На коробку дополнительно может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Дополнительно на коробку из картона могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

По 5 флаконов с препаратом и 5 ампул с растворителем помещают в немаркированную контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона. На пачку дополнительно может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 30 флаконов с препаратом и 30 ампул с растворителем или по 50 флаконов с препаратом и 50 ампул с растворителем вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона с перегородками (упаковка для стационаров). На коробку из картона наклеивают самоклеящуюся этикетку из бумаги. Дополнительно на коробку из картона могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Коробки из картона 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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед введением

Перед применением лиофилизат для внутримышечного и внутривенного введения следует растворить с использованием прилагаемого растворителя. Остаток препарата должен быть утилизирован. Соответствующую дозу препарата для внутривенного введения далее следует растворить в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора глюкозы и ввести медленно в течение 1-2 часов.

В случае если лиофилизат имеет цвет, отличный от практически белого до белого с желтоватым оттенком цвета (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Гепцифол экспресс использовать не рекомендуется.

Особые требования к утилизации препарата отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

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