

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

Гептор, 400 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: S-Аденозил-L-метионин 1,4-бутандисульфонат (адеметионина 1,4-бутандисульфонат)

Каждый флакон содержит S-Аденозил-L-метионин 1,4-бутандисульфоната (адеметионина 1,4-бутандисульфоната) 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

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Пористая масса белого или почти белого цвета.

Растворитель

Прозрачная жидкость от бесцветного до желтоватого цвета с характерным запахом.

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

Препарат Гептор показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при следующих состояниях:

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 некалькулезный (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

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

Режим дозирования

Начальная терапия

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

Депрессия

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

Внутрипеченочный холестаз

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

Поддерживающая терапия

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клинический опыт применения препарата Гептор 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 Гептор 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 препарата Гептор у пациентов с почечной недостаточностью, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Гептор 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 препарата Гептор у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно или внутримышечно.

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.

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

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к S-Аденозил-L-метионин 1,4-бутандисульфат (адеметионина 1,4-бутандисульфат) или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатион-бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина B12 (цианокобаламин))
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены)
- биполярные расстройства

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Беременность (I триместр)
- Период грудного вскармливания
- 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

Внутривенное введение проводят медленно (см. раздел 4.2.).

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

При применении препарата Гептор 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 сыворотке крови.

Не рекомендуется применять адеметионин пациентам с биполярным расстройством.

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 этих витаминов в плазме крови. Если недостаточность обнаружена, рекомендован прием цианокобаламина и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременный прием с адеметионином.

Влияние на результаты определения гомоцистеина иммунологическими методами

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

Вспомогательные вещества

Прилагаемый растворитель содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть практически не содержит 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 (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 эффектов. Применение препарата Гептор у беременных в первом триместре возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Применение препарата Гептор в период лактации допускается только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

Фертильность

Данные отсутствуют.

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

У некоторых пациентов при приеме препарата Гептор 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 побочных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием около 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены данные о побочных 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 ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$); редко

($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Система органов	Частота	Нежелательные эффекты
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, парестезии, дисгевзия*
Нарушения со стороны сосудов	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

Система органов	Частота	Нежелательные эффекты
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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, мышечные спазмы
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Отек, лихорадка, озноб*, реакции в месте введения*, некроз кожи в месте введения*
	Редко	Недомогание

*Нежелательные эффекты, выявленные при пострегистрационном применении адеметионина («спонтанные» сообщения), не наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были отнесены к числу нежелательных эффектов с частотой встречаемости «нечасто» на основании того, что верхний предел 95 % доверительного интервала оценки встречаемости не превышает $3/X$, где $X=1992$ (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:

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, 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»:

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

4.9. Передозировка

Передозировка препарата Гептор маловероятна.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты 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: трансметилировании, транссульфурировании, трансаминировании. В реакциях трансметилирования 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 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).

Клиническая эффективность и безопасность

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 1 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 с мочой.

Дети

Отсутствуют данные.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Вспомогательные вещества отсутствуют.

Растворитель

L-лизина моногидрат

Натрия гидроксид (для корректировки pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат не следует смешивать со щелочными растворами и с растворами, содержащими ионы кальция.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 4.2 и 6.6.

6.3. Срок годности

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2 года.

Растворитель

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат: по 400 мг действующего вещества во флаконы бесцветного нейтрального стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, с обкаткой алюмо-пластиковыми колпачками.

Растворитель: по 5 мл в ампулы нейтрального стекла вместимостью 5 мл.

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

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 30, 50 флаконов с лиофилизатом с эквивалентным количеством ампул с растворителем вместе с инструкциями по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

На ампулы может быть дополнительно нанесена цветовая маркировка в виде цветового кольца.

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

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Перед применением лиофилизат для внутримышечного и внутривенного введения следует растворить с использованием прилагаемого растворителя. Остаток препарата должен быть утилизирован.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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