

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

Гептрал, 400 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит адеметионина 1,4-бутандисульфат 760 мг (эквивалентно 400 мг иона адеметионина).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, гладкие, от белого до светло-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

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

Препарат Гептрал показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в качестве 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 примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Гептрал 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 1 600 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 Гептрал или ухудшении состояния пациенту следует обратиться к врачу.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Клинический опыт применения препарата Гептрал 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 Гептрал пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Параметры фармакокинетики препарата Гептрал сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеются ограниченные клинические данные о применении препарата Гептрал у пациентов с почечной недостаточностью, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Гептрал у таких пациентов.

Дети

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

Способ применения

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

Таблетки препарата Гептрал следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до белого с желтоватым оттенком (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал 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);
- биполярное расстройство;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения адеметионина не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- одновременный прием адеметионина с антидепрессантами из группы селективных ингибиторов 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.

Особые указания

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

При применении препарата Гептрал 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 Гептрал. 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 Гептрал. 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение адеметионина в период беременности не рекомендуется без наблюдения у врача.

Лактация

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

Фертильность

Данные отсутствуют.

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

Препарат Гептрал оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Пациентам, у которых на фоне приема препарата Гептрал возникает головокружение и/или снижение артериального давления, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до их исчезновения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых нежелательных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием приблизительно 2 000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований (n = 1922) и в пострегистрационном периоде наблюдения («спонтанные» сообщения), перечислены ниже и сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), 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 (СОК)	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	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])
Психические нарушения	Часто	Тревога, бессонница
	Нечасто	Ажитация (сильное эмоциональное возбуждение, сопровождающееся двигательным беспокойством), спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	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	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 мышечной, костной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, мышечные спазмы
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Отек, лихорадка, озноб
	Редко	Недомогание

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

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

E-mail: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Республиканское Государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Телефон: +7 7172 235-135

E-mail: pdlc@dari.kz, farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

770044, г. Бишкек, ул. 3-линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения в Кыргызской республике

Телефон: 0800 800-26-26, (+996) 312-21-92-78

Факс: (996) 312-21-05-08

E-mail: pharm@dlsmi.kg

Сайт: <http://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Передозировка препаратом Гептрал маловероятна.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний

желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ, аминокислоты и их производные; адеметионин.
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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 трех 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

Абсорбция

Таблетки покрыты пленочной оболочкой, растворяющейся только в кишечнике, благодаря чему адеметионин высвобождается в двенадцатиперстной кишке.

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) адеметионина в плазме крови зависит от дозы и составляет 0,5–1 мг/л через 3–5 ч после однократного приема внутрь в дозах от 400 до 1 000 мг. $C_{\max}$ адеметионина в плазме крови снижается до исходного уровня в течение 24 ч. Биодоступность адеметионина при пероральном приеме увеличивается при приеме препарата натощак.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови незначительное, 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 меченого (метил ^{14}C) S-аденозил-L-метионина в моче было обнаружено $15,5 \pm 1,5\%$ радиоактивности через 48 ч, а в кале – $23,5 \pm 3,5\%$ радиоактивности через 72 ч. Таким образом, около 60 % было задепонировано.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кремния диоксид коллоидный

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)

Макрогол-6000

Полисорбат-80

Симетикон эмульсия (30 %)

Натрия гидроксид

Тальк

Вода

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистер из ОПА/АЛЮ/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 1, 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1

Телефон: +7 495 258-42-80

Факс: +7 495 258-42-81

E-mail: abbott-russia@abbott.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 258-42-80

Факс: +7 (495) 258-42-81

E-mail: abbott-russia@abbott.com

Республика Казахстан, Кыргызская Республика и Республика Армения

ТОО «Абботт Казахстан»

050060 г. Алматы, ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90.

Тел.: +7 (727) 244-75-44

E-mail: pv.kazakhstan@abbott.com, QA.CIS@abbott.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска без рецепта.

Общая характеристика лекарственного препарата Гептрал доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC