

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

Гептрал, 500 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг адеметионина (в виде 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфоната).

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. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до светло-желтого цвета.

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

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

- Внутрипеченочный холестаза 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 холестаза у беременных.
- Симптомы депрессии.
- Повышенная утомляемость при хронических заболеваниях печени.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Рекомендуемая доза препарата Гептрал составляет 10–25 мг адеметионина на 1 кг массы тела в сутки внутрь.

Начальная терапия

Обычно суточная доза для препарата в дозировке 500 мг составляет 1–2 таблетки в сутки (500–1 000 мг адеметионина в сутки) и может быть увеличена до 3 таблеток в сутки (1 500 мг адеметионина в сутки).

Поддерживающая терапия

От 500 мг/сутки до 1 500 мг/сутки.

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

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 нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

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 светло-желтого цвета (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 В₁₂);
- биполярное расстройство (см. раздел 4.4.);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения адеметионина не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- беременность (I триместр) и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также безрецептурными препаратами и препаратами растительного происхождения, 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 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.

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 требовалась, в некоторых случаях тревога исчезала после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит витамина В₁₂ 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 В₁₂ 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 синдрома избытка серотонина 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

В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызывало нежелательных реакций.

Применение адеметионина в I и II триместрах беременности допускается только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный 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

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

Пациентам, у которых на фоне приема препарата Гептрал возникает головокружение, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до его 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 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 сосудов	Нечасто	«Приливы», артериальная гипотензия, флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек гортани*
	Часто	Боль в животе, диарея, тошнота

Системно-органный класс (СОК)	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Желудочно-кишечные нарушения	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, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, мышечные спазмы
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Отек, лихорадка, озноб*
	Редко	Недомогание

*Нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении адеметионина («спонтанные» сообщения), не наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были отнесены к числу нежелательных реакций с частотой встречаемости «нечасто».

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)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Научный Центр Экспертизы Лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ

0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

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

Е-mail: vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении»
220037, Республика Беларусь, г. Минск, Товарищеский пер. 2а
Телефон: +375 17 242-00-29
E-mail: rcpl@rceth.by
Сайт: <https://rceth.by>

Республика Казахстан

Республиканское Государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 7172 235-135
Эл. почта: pdlc@dari.kz
<https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения в Кыргызской Республике
720044, г. Бишкек, ул.3-я линия, 25
Телефон: 0800 800-26-26; +996 312 21-92-88
Факс: (996) 312-21-05-08
E-mail: dlomt@pharm.kg
Сайт: <http://www.pharm.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: 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: 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 адеметионина 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 декарбок্সилирования 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).

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 трех 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 двух недель лечения. В ряде исследований была подтверждена эффективность адеметионина при лечении повышенной утомляемости у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Объединенный анализ данных, полученный у пациентов с наличием симптомов повышенной утомляемости до начала лечения, доказал эффект лечения адеметионином в отношении уменьшения симптомов повышенной утомляемости в сочетании с рядом других симптомов, таких как депрессия, иктеричность кожных покровов и слизистых, недомогание и кожный зуд. Лечение адеметионином достоверно улучшало настроение у пациентов с алкогольной болезнью печени, у которых одновременно был достигнут ответ со стороны симптомов повышенной утомляемости. Кроме того, у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени с достигнутым ответом на лечение адеметионином со стороны симптомов повышенной утомляемости также наблюдалось достоверное ослабление таких симптомов, как иктеричность кожных покровов и слизистых, недомогание и кожный зуд.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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. Биодоступность увеличивается при приеме натощак. C_{\max} адеметионина в плазме крови снижается до исходного уровня в течение 24 ч.

Распределение

При применении адеметионина в дозе 500 мг объем распределения (V_d) составляет 0,44 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительное, составляет $\leq 5\%$.

Биотрансформация

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 при помощи метионин-аденозил-трансферазы I типа в адеметионин, завершая цикл.

Элиминация

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, натрия гидроксид, тальк.

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 первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из ОПА/АЛЮ/ПВХ и лакированной печатной алюминиевой фольги.

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

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Эбботт Лэбораториз ГмбХ

Фройндальее 9А, 30173 Ганновер, Германия.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

На территории Российской Федерации:

ООО «Эбботт Лэбораториз»

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

Тел.: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81

abbott-russia@abbott.com

На территории Республики Казахстан и Кыргызской Республики:

ТОО «Абботт Казахстан»

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

тел.: +7 727 2447544

pv.kazakhstan@abbott.com

На территории Республики Беларусь и Республики Армения:

Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская конфедерация) в Республике Беларусь

220073 Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503.

тел.: +375 172591295

Также сообщить в Абботт о нежелательной реакции при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).

pv.cis@abbott.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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