

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Гептор®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Гептор®

Международное непатентованное наименование (МНН): адеметионин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав на одну таблетку

Действующее вещество:

Адеметионина тозилата дисульфат	810,0 мг
в пересчете на адеметионин-ион	400,0 мг

Вспомогательные вещества:

Полипладдон Икс Эл-10 (кросповидон)	19,0 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	53,0 мг
Маннитол (маннит)	53,0 мг
Магния стеарат	15,0 мг
Масса таблетки без оболочки	950,0 мг

Состав кишечнорастворимой оболочки:

Акрил-из желтый	61,3 мг
[Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)	24,52 мг
Тальк	22,83 мг
Титана диоксид	5,52 мг
Кремния диоксид коллоидный (аэросил)	0,77 мг
Триэтилцитрат	2,94 мг
Натрия гидрокарбонат	0,73 мг
Натрия лаурилсульфат	0,31 мг
Железа оксид желтый	1,84 мг
Хинолиновый желтый алюминиевый лак]	1,84 мг
Гипромеллоза (Оксипропилметилцеллюлоза)	21,0 мг
Пласдон ЭС-630 (коповидон)	9,0 мг
Макрогол 6000 (Полиэтиленгликоль 6000)	3,7 мг
Масса таблетки с кишечнорастворимой оболочкой	1045,0 мг

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, продолговатой формы (облонг)

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

Код АТХ: A16AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 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 холестазае). 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 гепатотоксическими препаратами. Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца 1 недели лечения, и стабилизируется в течение 2 недель лечения.

Фармакокинетика

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

Всасывание

Биодоступность при приеме внутрь – 5 %, увеличивается при приеме натощак. Максимальные концентрации (C_{max}) адеметионина в плазме являются дозозависимыми и составляют 0,5-1 мг/л через 3-5 часов после однократного приема внутрь в дозах от 400 до 1000 мг. C_{max} адеметионина в плазме снижаются до исходного уровня в течение 24 часов.

Распределение

Связь с белками плазмы крови - незначительная, составляет ≤ 5 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости.

Метаболизм

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 гидролизуеться 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.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 1,5 часа. Выводится почками. В исследованиях у здоровых добровольцев при приеме внутрь меченного (метил ^{14}C) S-аденозил-L-метионина в моче было обнаружено $15,5 \pm 1,5$ % радиоактивности через 48 часов, а в кале – $23,5 \pm 3,5$ % радиоактивности через 72 часа. Таким образом, около 60 % было задепонировано.

Показания к применению

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.

Противопоказания

- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатион-бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина B12 (цианокобаламин))
- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен)
- биполярные расстройства

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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Пожилой возраст.

Почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептор® у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы

Внутрь.

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

Таблетки препарата Гептор® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь.

Начальная терапия:

Рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг/сут.

Внутрипеченочный холестаз

Доза составляет от 800 мг/сут до 1600 мг/сут.

Депрессия

Доза составляет от 800 мг/сут до 1600 мг/сут.

Длительность терапии определяется врачом.

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.

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.

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

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

Дети

Применение препарата Гептор® у детей противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

Побочное действие

Среди наиболее частых побочных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием более 2100 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея. Ниже приведены данные о побочных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n=2115) 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 ($< 1/10\ 000$).

<i>Система органов</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательные эффекты</i>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности, анафилактикоидные 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))*.
Нарушения со стороны психики	Часто Нечасто	Тревога, бессонница. Ажитация, спутанность сознания.
Нарушения со стороны нервной системы	Часто Нечасто	Головная боль. Головокружение, парестезии, дисгевзия*.
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«Приливы», артериальная гипотензия, флебит.

<i>Система органов</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательные эффекты</i>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек гортани*.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто Нечасто Редко	Боль в животе, диарея, тошнота. Сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные расстройства, рвота. Вздутие живота, эзофагит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Нечасто	Кожный зуд. 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 расстройства	Нечасто Редко	Астения, отек, лихорадка, озноб*. Недомогание.

*- нежелательные эффекты, выявленные при постмаркетинговом 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 $X=2115$ (общее количество субъектов, наблюдаемых в клинических исследованиях).

Передозировка

Передозировка препарата Гептор® маловероятна. В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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.

Особые указания

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать 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 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 адеметионом.

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.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг.

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (PVC/Al/OPA) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20 или 40, или 50 таблеток помещают в банки полимерные с крышками полимерными с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку или 1, или 2, или 3, или 4, или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту

Производитель

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71.