

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гепцифол®

Регистрационный номер: ЛП-007441

Торговое наименование: Гепцифол®

Международное непатентованное наименование (МНН): адеметионин

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Действующее вещество:

Адеметионина 1,4-бутандисульфонат – 760,00 мг

В пересчете на адеметионин – 400,00 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: кремния диоксид коллоидный – 6,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая 200 – 100,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 17,60 мг; магния стеарат – 4,40 мг.

Оболочка кишечнорастворимая: гипромеллоза Е15 – 11,52 мг; метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер 1:1 – 28,00 мг; макрогол 6000 – 10,28 мг; тальк – 21,376 мг; гидроксид натрия – 0,376 мг; полисорбат 80 – 0,448 мг.

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Код АТХ: А16АА02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 прохождению желчных кислот в желчевыводящие пути. Эффективен при внутридольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в клетках печени. 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 3 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.

Фармакокинетика

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

Всасывание

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. Биодоступность адеметионина при пероральном приеме увеличивается при приеме препарата натошак.

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 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.

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

- Вспомогательная терапия при установленных хронических заболеваниях печени, для улучшения и поддержания ее функций.
- Повышенная утомляемость при установленных хронических заболеваниях печени.

Противопоказания

- Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина B12 (цианокобаламина)).
- Гиперчувствительность к адеметионину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения адеметионина в данной возрастной популяции).
- Биполярные расстройства.

Если у Вас есть одно из перечисленных выше заболеваний/состояний или факторов риска, перед применением препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

С осторожностью

Одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также лекарственными средствами, содержащими триптофан, в том числе, растительного происхождения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пожилой возраст.

Почечная недостаточность.

Если у Вас есть одно из перечисленных выше заболеваний/состояний или факторов риска, перед применением препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Перед применением препарата Гепцифол® , если Вы беременны, или предполагаете, что Вы могли бы быть беременны, или планируете беременность, необходимо проконсультироваться с врачом. В период грудного вскармливания перед применением препарата Гепцифол® следует проконсультироваться с врачом.

Применение препарата Гепцифол® при беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется без наблюдения у врача.

Способ применения и дозы

Внутрь.

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

Таблетки препарата Гепцифол® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до почти белого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гепцифол® применять не рекомендуется.

Рекомендуемая доза 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 1600 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 или ухудшении состояния следует обратиться к врачу.

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети и подростки до 18 лет

Применение препарата Гепцифол® у детей и подростков до 18 лет противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

Побочное действие

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 в пострегистрационном периоде наблюдения («спонтанные» сообщения).

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам и частоте их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

<i>Система органов</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательные реакции</i>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Инфекции мочевыводящих путей

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности Анафилактические 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))
Нарушения со стороны психики	Часто Нечасто	Тревога Бессонница Ажитация (сильное эмоциональное возбуждение, сопровождающееся двигательным беспокойством) Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто Нечасто	Головная боль 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
	Нечасто	Диарея Тошнота 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия Мышечные спазмы
	Часто	Астения
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто	Отек Лихорадка Озноб
	Редко	Недомогание

Если у Вас отмечаются нежелательные реакции, указанные в инструкции, или они усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Передозировка препаратом Гепцифол® маловероятна.

В случае передозировки препарата Гепцифол® следует немедленно обратиться к врачу.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

Если Вы применяете нижеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные) перед применением препарата Гепцифол® проконсультируйтесь с врачом.

Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, и следует с осторожностью применять адеметионин вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также лекарственными средствами, содержащими триптофан (в том числе, растительного происхождения).

Особые указания

Необходимо обратиться к врачу при отсутствии улучшения или ухудшения состояния.

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

При применении препарата Гепцифол® 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 плазме крови.

Пациентам с депрессией или получающих антидепрессанты следует обратиться к врачу перед началом приема препарата Гепцифол®. Имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев прекращения приема препарата не требуется, в нескольких случаях тревога исчезала после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит цианокобаламина (витамина В₁₂) 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 витаминов (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

При применении препарата Гепцифол® возможны головокружение и снижение артериального давления. В случае появления данных нежелательных реакций следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до их исчезновения.

Форма выпуска

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или из ПА/ПВХ/АЛ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной вместе с пакетиком силикагеля помещают в пакет термосвариваемый из буфлена или фольги ламинированной.

По 1 пакету термосвариваемому вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок из ПА/ПВХ/АЛ и фольги алюминиевой печатной лакированной вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества.

Пачки помещают в групповую упаковку.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

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

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Фармасинтез», Россия

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-1550

www.pharmasyntez.com.

Вице-президент по качеству и
регуляторным вопросам
АО «Фармасинтез»

Н.Ю. Малых