

25 08 Б-2022



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГепталНАН, 500 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адеметионин.

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая оболочкой, содержит 500 мг S-аденозил-L-метионина (адеметионина) (в виде S-аденозил-L-метионин 1,4 бутандисульфоната).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия крахмал гликолят (тип А).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые оболочкой, белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан для лечения взрослых с:

- внутрипеченочным холестазом при прецирротических и цирротических состояниях;
- внутрипеченочным холестазом при беременности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная терапия

Рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг/сутки. Обычная начальная доза составляет 1000 мг/сутки (2 таблетки), суммарная суточная доза не должна превышать 1500 мг (3 таблетки).

Поддерживающая терапия

Суточная доза составляет 1000-1500 мг (2-3 таблетки).

Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Особые группы пациентов

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения адеметионина у детей (возраст до 18 лет) не установлена.

Применение у пациентов пожилого возраста

Клинические исследования адеметионина не включали достаточного количества пациентов в возрасте 65 лет и старше для определения возможных отличий в эффективности препарата у пациентов данной возрастной группы и у пациентов более молодого возраста.

Клинический опыт применения препарата не выявил каких-либо различий в его эффективности у пациентов пожилого возраста и пациентов более молодого возраста. В общем, учитывая высокую вероятность имеющихся нарушений функции печени, почек или сердца, другой сопутствующей патологии или одновременной терапии с другими лекарственными средствами, дозу препарата пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

25 08 6-2022

Исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении адеметионина у таких пациентов.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

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

Способ применения

Таблетки препарата ГепталНАН следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Для лучшего всасывания активного вещества и достижения максимального терапевтического эффекта, таблетки не следует принимать вместе с пищей.

Таблетки препарата ГепталНАН следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого или почти белого цвета (вследствие негерметичности упаковки), препарат использовать не рекомендуется.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к адеметионину или к любому другому компоненту препарата;
- генетические нарушения, влияющие на цикл метионина и/или вызывающие гомоцистеинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, дефицит цистатионин бета-синтетазы, нарушение метаболизма витамина B₁₂).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При пероральном приеме адеметионина следует контролировать уровень азота в плазме крови у пациентов с циррозом и прецирротическим состоянием с гиперазотемией. Поскольку дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты может приводить к снижению концентрации адеметионина, у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, беременностью, вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев) следует провести стандартные анализы крови для оценки содержания витаминов в плазме. Если недостаточность обнаружена, рекомендуется прием цианокобаламина и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременный прием с адеметионином.

Риск суицида (у пациентов с симптомами депрессии)

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей и самоубийства. Этот риск сохраняется до стойкой ремиссии. Улучшение может произойти после нескольких недель лечения депрессии. Пациентов следует тщательно наблюдать до развития улучшения. Исходя из имеющегося клинического опыта, риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях лечения.

Пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или те, у которых наблюдаются суицидальные мысли до начала лечения, должны находиться под постоянным наблюдением во время лечения. Мета-анализ клинических исследований по лечению психических расстройств показал, что применение антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов в возрастной группе до 25 лет сопровождается повышенным риском суицидального поведения. При назначении антидепрессантов необходимо тщательное наблюдение за пациентами, особенно на начальных стадиях лечения и после изменения дозы. Пациенты (а также лица, осуществляющие уход за пациентом) должны быть предупреждены о необходимости постоянного наблюдения и необходимости немедленного информирования лечащего врача в случае, если отмечающиеся у них симптомы депрессии не уменьшаются или усугубляются в процессе лечения адеметионином, а также в случае изменений поведения, появления суицидальных мыслей.

25 08 5-2022



Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярным расстройством. Сообщалось о случаях развития у пациентов перехода от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином.

Имеется одна литературная публикация о серотониновом синдроме у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Хотя возможное взаимодействие является гипотетическим, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении адеметионина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), травами и лекарственными препаратами, содержащими триптофан (см. раздел 4.5).

У пациентов с депрессией имеется повышенный риск самоубийства и других серьезных нежелательных явлений, поэтому во время лечения адеметионином такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением психиатра для адекватной оценки и лечения симптомов депрессии.

Сообщалось о случаях внезапного появления или нарастания беспокойства у пациентов, получавших лечение адеметионином. В большинстве случаев прерывания терапии не требовалось. В единичных случаях, беспокойство проходило после снижения дозы препарата или прекращения терапии.

Влияние на результаты определения гомоцистеина иммунологическими методами

В случае приема адеметионина может наблюдаться ложное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови, поскольку адеметионин влияет на результаты определения гомоцистеина методом иммунологического анализа. Таким образом, у пациентов, получающих лечение адеметионином, для определения уровня гомоцистеина в плазме крови рекомендуется использовать неиммунологические методы.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Сообщалось о развитии серотонинового синдрома у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Таким образом, хотя возможное взаимодействие является гипотетическим, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении адеметионина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), травами и лекарственными препаратами, содержащими триптофан.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение терапевтических доз адеметионина у женщин в последнем триместре беременности не приводило к развитию каких-либо неблагоприятных эффектов. Применение адеметионина в первом триместре беременности допускается только в случае крайней необходимости.

Кормление грудью

Применение адеметионина в период кормления грудью допускается только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

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

25 08 6-2022



У некоторых пациентов при применении адеметионина может отмечаться головокружение. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости воздерживаться от вождения транспортных средств или от работы с механизмами во время лечения препаратом, вплоть до обоснованного подтверждения того, что терапия адеметионином не вызывает у них нарушения способности к занятиям такого рода деятельностью (см. раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сообщалось о случаях развития зависимости или лекарственной зависимости. Редко, в основном у особо чувствительных пациентов, адеметионин может вызывать нарушения ритма сон-бодрствование.

Получены сообщения о случаях суицидальных мыслей/суицидального поведения у пациентов с депрессивным синдромом (см. раздел 4.4).

Во время клинических испытаний более 2100 пациентов принимали адеметионин. Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения адеметионином были головная боль, диарея и тошнота.

Перечень нежелательных реакций

В таблице указаны нежелательные реакции с указанием частоты, обнаруженные как во время клинических испытаний адеметионина (n=2115), так и по результатам постмаркетингового применения («спонтанные» сообщения). Побочные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (частота не может быть установлена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	нечасто	инфекции мочевыводящих путей
Психические нарушения	часто	тревога, бессонница
	нечасто	ажитация, спутанность сознания
	редко	суицидальные мысли / суицидальное поведение (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	головокружение, парестезия
Нарушения со стороны сердца	неизвестно	сердечно-сосудистые расстройства
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	отек гортани*
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	«приливы», артериальная гипотензия, флебит
	часто	боль в животе, диарея, тошнота
	нечасто	сухость во рту, диспепсия, метеоризм, рвота, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	редко	вздутие живота, эзофагит
	редко	печеночная колика
	неизвестно	цирроз печени
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	кожный зуд
	нечасто	гипергидроз, ангионевротический отек*, кожные аллергические реакции (например, сыпь, зуд, крапивница, эритема)*

25 08 5-2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОЗДРАВЬЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Протокол Министратства Здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто	артралгия, мышечные спазмы
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	реакции гиперчувствительности, анафилактикоидные или анафилактические реакции (например, гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боли в спине, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, изменение артериального давления (артериальная гипотензия, артериальная гипертензия) или изменение частоты сердечных сокращений (тахикардия, брадикардия))*
общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	астения, отек, озноб*, лихорадка
	редко	недомогание
	неизвестно	симптомы гриппа

* нежелательные реакции, выявленные при постмаркетинговом применении адеметионина («спонтанные» сообщения), не наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были отнесены к числу нежелательных реакций с частотой встречаемости «нечасто» на основании того, что верхний предел 95% доверительного интервала оценки встречаемости не превышает 3/X, где X = 2115 (общее количество пациентов, участвовавших в клинических испытаниях).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Передозировка адеметионина маловероятна. При передозировке рекомендуется наблюдение за состоянием пациента и симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие средства для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ. Аминокислоты и их производные. Код АТХ: A16AA02.

Механизм действия

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) — является аминокислотой, которая присутствует практически во всех тканях и жидкостях организма. Адеметионин, главным образом, участвует как кофермент и донор метильной группы в реакциях трансметилирования – важнейшем метаболическом процессе в организме человека и животных. Процесс переноса метильной группы также значим для формирования фосфолипидного двойного слоя мембран клеток, и способствует пластичности мембраны. Адеметионин может проникать

25 08 5-2022



через гематоэнцефалический барьер, и опосредованное адеметионином трансметилирование играет важнейшую роль в образовании нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, в том числе катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина), серотонина, мелатонина и гистамина.

Адеметионин также является предшественником в процессе образования физиологически активных сульфатированных соединений (цистеин, таурин, глутатион, коэнзим А и др.) в реакциях транссульфурации. Глутатион, наиболее активный антиоксидант печени, играет важную роль в процессах детоксикации. Адеметионин повышает уровни глутатиона в печени у пациентов с ее заболеваниями алкогольной и неалкогольной этиологии. В метаболизме и восполнении запасов адеметионина важную роль играют такие вещества, как фолаты и витамин В₁₂.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь препарата в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, максимальная концентрация в плазме крови является дозозависимой и составляет 0,5–1 мг/л через 3–5 часов после однократного приема в дозах от 400 до 1000 мг. Концентрация в плазме крови снижалась до исходного уровня в течение 24 часов. Биодоступность препарата возрастает при приеме натощак.

Распределение

Объем распределения составил 0,41 и 0,44 л/кг при применении адеметионина в дозах 100 мг и 500 мг, соответственно. Степень связывания с белками плазмы крови незначительная и составляет $\leq 5\%$.

Биотрансформация

Реакции синтеза, утилизации и ресинтеза адеметионина получили название адеметионинового цикла. На первом этапе этого цикла адеметионин выступает в качестве субстрата для адеметионин-зависимых метилаз, образующих S-аденозилгомоцистеин. S-аденозилгомоцистеин под действием S-аденозилгомоцистеингидролазы гидролизует до гомоцистеина и аденозина. Затем гомоцистеин вновь преобразуется в метионин с переносом метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. Наконец, метионин преобразуется обратно в адеметионин, завершая цикл.

Элиминация

В исследованиях клиренса веществ, меченных радиоактивной меткой, при пероральном применении радиоактивно меченного (метил¹⁴C) адеметионина, у здоровых добровольцев выведение с мочой радиоактивного вещества составляло $15,5 \pm 1,5\%$ через 48 часов, выведение с калом — $23,5 \pm 3,5\%$ через 72 часа.

5.3. Данные доклинической безопасности

В токсикологических исследованиях на различных видах лабораторных животных, включая мышей, крыс, хомяков и собак обоего пола, изучались однократная и множественные дозы адеметионина при пероральном, подкожном, внутривенном и внутримышечном путях введения.

При изучении хронической токсичности было установлено, что почки являются органом-мишенью у крыс, хомяков и в значительно меньшей степени у собак. Возможно, яички являются еще одним органом-мишенью у крыс. Других значительных изменений в органах не наблюдалось. Исследования токсичности однократной дозы, токсичности повторных доз в течение 104 недель, репродуктивной токсичности и мутагенности не выявили каких-либо других заметных признаков токсических эффектов.

25 08 5-2022



6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав ядра таблетки:

Натрия крахмал гликолят (тип А)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки:

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) тип А

Макрогол 6000

Полисорбат 80

Натрия гидроксид

Тальк.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от влаги и света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из блистерной фольги ОРА/АI/PVC (ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

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

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3.

тел./факс 8(017) 268-63-64

E-mail: info@academpharm.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

22/07/2761

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата перерегистрации: 07.07.2022г.

25 08 6-2022

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.rceth.by>