

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## АМБРІЯ

### Склад:

діюча речовина: етилметилгідроксипіридину сукцинат;

1 мл розчину містить етилметилгідроксипіридину сукцинату 50,0 мг;

допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (Е 223), вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або блідо-коричневий розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Інші препарати для лікування захворювань центральної нервової системи.

Код АТХ N07X X.

### **Фармакологічні властивості**

#### Фармакодинаміка

Механізм дії препарату зумовлений його антиоксидантною та мембранопротекторною дією. Він інгібує перекисне окиснення ліпідів, підвищує активність супероксиддисмутази, підвищує співвідношення «ліпід – білок», зменшує в'язкість мембрани, збільшує її плинність. Модулює активність мембранозв'язаних ферментів (кальційнезалежної фосфодіестерази, аденілатциклази, ацетилхолінестерази), рецепторних комплексів (бензодіазепінового, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), ацетилхолінового), що посилює їхню здатність зв'язуватися з лігандами, сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспорту нейромедіаторів і покращенню синаптичної передачі. Препарат підвищує вміст у головному мозку дофаміну. Сприяє посиленню компенсаторної активації аеробного гліколізу та зниження ступеня пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням вмісту аденозинтрифосфату (АТФ) і креатинфосфату, активацію енергосинтезуючих функцій мітохондрій, стабілізацію клітинних мембран.

Лікарський засіб має антигіпоксичну, антиоксидантну, мембранопротекторну, ноотропну, анксиолітичну, стресопротективну і протисудомну дію.

Препарат підвищує резистентність організму до дії різних шкідливих факторів, до

кисневозалежних патологічних станів [шок, гіпоксія та ішемія, порушення мозкового кровообігу, інтоксикація алкоголем та антипсихотичними засобами (нейролептиками)]. Препарат покращує мозковий метаболізм і кровозабезпечення головного мозку, мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, зменшує агрегацію тромбоцитів. Стабілізує мембранні структури клітин крові (еритроцитів і тромбоцитів) при гемолізі. Чинить гіполіпідемічну дію, зменшує вміст загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Етилметилгідроксипіридину сукцинат нормалізує метаболічні процеси в ішемізованому міокарді, зменшує ділянку некрозу, відновлює і покращує електричну активність та скоротливість міокарда, а також збільшує коронарний кровотік у ділянці ішемії, зменшує наслідки реперфузійного синдрому при гострій коронарній недостатності. Підвищує антиангінальну активність нітропрепаратів.

Етилметилгідроксипіридину сукцинат сприяє збереженню гангліозних клітин сітківки та волокон зорового нерва при прогресуючій нейропатії, наслідками якої є хронічна ішемія і гіпоксія.

Покращує функціональну активність сітківки і зорового нерва, збільшує гостроту зору.

Зменшує ферментативну токсемію та ендогенну інтоксикацію при гострому панкреатиті.

#### Клінічна ефективність та безпека

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване в паралельних групах дослідження ефективності та безпеки етилметилгідроксипіридину сукцинату фази III (ЕПІКА) при тривалій послідовній терапії у пацієнтів з півкульовим ішемічним інсультом у гострому та ранньому відновлювальному періодах проводили з участю 150 пацієнтів віком від 40 до 79 років. Пацієнти були рандомізовані у 2 групи: перша група отримувала терапію етилметилгідроксипіридину сукцинат по 500 мг на добу в/в крапельно протягом 10 днів з подальшим прийомом по 1 таблетці (125 мг) 3 рази на добу протягом 8 тижнів. У групі терапії етилметилгідроксипіридину сукцинат показано достовірне зменшення симптомів і функціональних порушень порівняно з плацебо. При застосуванні етилметилгідроксипіридину сукцинату відзначалося достовірно більш виражене порівняно з плацебо поліпшення життєдіяльності: на момент завершення терапії середній бал за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) був нижчим у групі застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату ( $p = 0,04$ ); також у цій групі була більш вираженою динаміка зменшення середнього балу за мШР ( $p = 0,023$ ). Частка пацієнтів, які досягли відновлення, що відповідає 0-2 балам за мШР після завершення терапії, була достовірно вищою у групі застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату порівняно з плацебо – 59 (96,7 %) і 53 (84,1 %), відповідно ( $p 0,039$ ). На момент завершення терапії неврологічний дефіцит був достовірно нижчим у групі терапії етилметилгідроксипіридину сукцинату: при тестуванні за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я на момент завершення терапії середнє значення було нижчим у групі терапії етилметилгідроксипіридину сукцинату ( $p = 0,035$ ). Застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату сприяло кращому функціональному відновленню: частка пацієнтів без проблем з пересуванням у просторі була достовірно вищою ( $p = 0,022$ ). За результатами субаналізу, ефективність етилметилгідроксипіридину сукцинату за всіма використовуваними шкалами була однаковою у всіх вікових групах. Достовірних відмінностей за частотою небажаних реакцій у пацієнтів обох груп не виявлено, профіль безпеки тривалої послідовної терапії етилметилгідроксипіридину сукцинату був порівнянний з плацебо у пацієнтів різних вікових груп.

## Фармакокінетика

### Абсорбція

При внутрішньом'язовому введенні визначається у плазмі крові протягом 4 годин після введення. Час досягнення максимальної концентрації  $T_{\max}$  – 0,45-0,5 години.  $C_{\max}$  при введенні дози 400-500 мг становить 3,5-4,0 мкг/мл.

### Розподіл

Швидко переходить з кровоносного русла в органи і тканини і швидко елімінується з організму. Час утримання препарату (MRT) становить 0,7-1,3 години.

### Біотрансформація

Метаболізується у печінці шляхом глюкуронкон'югації. Ідентифіковано 5 метаболітів: 3-оксипіридину фосфат – утворюється у печінці, з участю лужної фосфатази розпадається на фосфорну кислоту і 3-оксипіридин; 2-й метаболіт – фармакологічно активний, утворюється у великих кількостях і виявляється в сечі на 1-2 добу після введення; 3-й – виводиться у великих кількостях із сечею; 4-й і 5-й – глюкуронкон'югати.

### Елімінація

Препарат виводиться в основному з сечею, переважно в глюкуронкон'югованій формі та в незначних кількостях у незміненому вигляді.

## **Клінічні характеристики**

### ***Показання***

- Гострі порушення мозкового кровообігу;
- черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкових травм;
- дисциркуляторна енцефалопатія;
- хронічна ішемія головного мозку;
- нейроциркуляторна дистонія;
- легкі когнітивні порушення атеросклеротичного генезу;
- тривожні розлади при невротичних і неврозоподібних станах;
- гострий інфаркт міокарда (з першої доби) – у складі комплексної терапії;
- первинна відкритокутова глаукома різних стадій – у складі комплексної терапії;

- абстинентний синдром при алкоголізмі з переважанням неврозоподібних і нейроциркуляторних порушень – купірування;
- гостра інтоксикація антипсихотичними засобами;
- гострі гнійно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт) – у складі комплексної терапії.

### ***Протипоказання***

- Гостра печінкова або ниркова недостатність;
- підвищена індивідуальна чутливість до лікарського засобу;
- дитячий вік;
- вагітність;
- період годування груддю.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***

Амбрія посилює дію бензодіазепінових анксиолітиків, протисудомних засобів (карбамазепіну), протипаркінсонічних засобів (леводопи). Зменшує токсичний ефект етилового спирту.

### ***Особливості застосування***

Амбрія містить метабісульфіт натрію, який рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм. З обережністю слід застосовувати хворим з діабетичною ретинопатією (курс лікування не повинен перевищувати 7-10 днів), оскільки лікарський засіб потенціює проліферативні процеси.

Після завершення парентерального введення для підтримки досягнутого ефекту рекомендується продовжити застосування препарату перорально у вигляді таблеток.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю***

Контрольованих клінічних досліджень щодо безпеки застосування препарату у період вагітності або годування груддю не проводили, тому протипоказане застосування лікарського засобу у цей період.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами***

У період лікування необхідно бути обережним при керуванні автотранспортом або роботі зі складними механізмами, враховуючи імовірність побічних ефектів, таких як сонливість, що можуть впливати на швидкість реакції та здатність концентрувати увагу.

### **Спосіб застосування та дози**

*Внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струминно або краплинно).* При інфузійному способі введення лікарський засіб слід розводити в ізотонічному розчині натрію хлориду. Струминно препарат вводити повільно протягом 5–7 хвилин, краплинно – зі швидкістю 40–60 крапель за хвилину. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 1200 мг.

*При гострих порушеннях мозкового кровообігу* препарат застосовувати у перші 10–14 днів – внутрішньовенно краплинно по 200–500 мг 2–4 рази на добу, потім – внутрішньом'язово по 200–250 мг 2–3 рази на добу протягом 2 тижнів, після чого рекомендовано перехід на прийом пероральних лікарських форм.

*При черепно-мозковій травмі та наслідках черепно-мозкових травм* препарат застосовувати протягом 10–15 днів шляхом внутрішньовенного краплинного введення по 200–500 мг 2–4 рази на добу, після чого рекомендовано перехід на прийом пероральних лікарських форм.

*При дисциркуляторній енцефалопатії у фазі декомпенсації* препарат слід застосовувати внутрішньовенно струминно або краплинно в дозі 200–500 мг 1–2 рази на добу протягом 14 днів. Потім – внутрішньом'язово по 100–250 мг на добу протягом наступних 2 тижнів, після чого рекомендовано перехід на прийом пероральних лікарських форм.

*Для курсової профілактики дисциркуляторної енцефалопатії* препарат вводити внутрішньом'язово по 200–250 мг 2 рази на добу протягом 10–14 днів, після чого рекомендовано перехід на прийом пероральних лікарських форм.

*При хронічній ішемії головного мозку* препарат слід призначати по 10 мл (500 мг) 1 раз на добу внутрішньовенно краплинно або внутрішньовенно струминно повільно протягом 14 днів, після чого рекомендовано перехід на пероральні лікарські форми.

*При легких когнітивних порушеннях у пацієнтів літнього віку та при тривожних розладах* препарат застосовувати внутрішньом'язово в добовій дозі 100–300 мг на добу протягом 14–30 днів, після чого рекомендовано перехід на прийом пероральних лікарських форм.

*При тривожних розладах* препарат застосовувати внутрішньом'язово у добовій дозі 100–300

мг на добу протягом 14–30 днів, після чого рекомендовано перехід на прийом пероральних лікарських форм.

*При гострому інфаркті міокарда* препарат вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово протягом 14 діб на тлі традиційної терапії інфаркту міокарда, що включає нітрати,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), тромболітики, антикоагулянтні та антиагрегантні засоби, а також симптоматичні засоби за показаннями. У перші 5 діб для досягнення максимального ефекту бажане внутрішньовенне введення лікарського засобу, в наступні 9 діб можливе внутрішньом'язове введення. Внутрішньовенне введення проводити шляхом краплинної інфузії, повільно (щоб уникнути побічних реакцій), з 0,9 % розчином хлориду натрію або 5 % розчином глюкози в об'ємі 100–150 мл протягом 30–90 хвилин. За необхідності можливе повільне струминне введення лікарського засобу протягом не менше 5 хвилин.

Введення лікарського засобу (внутрішньовенне або внутрішньом'язове) здійснювати 3 рази на добу, через кожні 8 годин. Добова терапевтична доза становить 6–9 мг на кожен кілограм маси тіла на добу, разова доза – 2–3 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг, разова – 250 мг.

*При відкритокутовій глаукомі* різних стадій препарат застосовувати у складі комплексної терапії внутрішньом'язово по 100–300 мг на добу, 1–3 рази на добу протягом 14 днів.

*При абстинентному алкогольному синдромі* препарат вводити у дозі 200–500 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів.

*При гострій інтоксикації антипсихотичними засобами* препарат вводити внутрішньовенно в дозі 200–500 мг на добу протягом 7–14 днів.

*При гострих гнійно-запальних процесах черевної порожнини (гострий некротичний панкреатит, перитоніт)* препарат призначати у першу добу як у передопераційний, так і в післяопераційний період. Дози залежать від форми та тяжкості захворювання, поширеності процесу, варіантів клінічного перебігу. Відміна препарату повинна здійснюватися поступово, тільки після стійкого позитивного клініко-лабораторного ефекту.

*При гострому набряковому (інтерстиціальному) панкреатиті* препарат призначати по 200–500 мг 3 рази на добу, внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду) та внутрішньом'язово.

*Легкий ступінь некротичного панкреатиту* – по 100–200 мг 3 рази на добу внутрішньовенно крапельно (в ізотонічному розчині натрію хлориду) та внутрішньом'язово.

*Середній ступінь тяжкості* – по 200 мг 3 рази на добу внутрішньовенно краплинно (з ізотонічним розчином натрію хлориду).

*Тяжкий перебіг* – у пульс-дозуванні 800 мг у першу добу, при дворазовому режимі введення; далі – по 200–500 мг 2 рази на добу з поступовим зниженням добової дози.

*Дуже тяжкий перебіг* – у початковій дозі 800 мг на добу до стійкого купірування проявів панкреатогенного шоку, після стабілізації стану — по 300–500 мг 2 рази на добу

внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду) з поступовим зниженням добової дози.

## ***Діти***

Суворо контрольованих клінічних досліджень безпеки застосування препарату дітям не проводили, тому лікарський засіб не слід застосовувати цій категорії пацієнтів.

## ***Передозування***

### Симптоми

Сонливість, безсоння.

### Лікування

У зв'язку з низькою токсичністю передозування малоймовірне. Лікування, як правило, не потребується, симптоми зникають самостійно протягом доби. При виразних проявах проводиться підтримувальне та симптоматичне лікування.

## ***Побічні реакції***

Для уникнення розвитку побічних реакцій слід дотримуватися режиму дозування та швидкості введення лікарського засобу Амбрія.

Частота побічних реакцій визначалася відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): дуже часто ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1\%$ , але  $\leq 10\%$ ); нечасто ( $\geq 0,1\%$ , але  $\leq 1\%$ ); рідко ( $\geq 0,01\%$ , але  $\leq 0,1\%$ ); дуже рідко ( $\leq 0,01\%$ ); частота невідома (частота не може бути визначена на основі наявних даних).

*З боку імунної системи:* дуже рідко – анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янка; частота невідома – алергічні реакції, гіперемія, можливі тяжкі реакції гіперчутливості.

*Психічні порушення:* дуже рідко – сонливість; частота невідома – порушення процесу засинання, відчуття тривожності, емоційна реактивність.

*З боку нервової системи:* дуже рідко – головна біль, запаморочення (може бути пов'язане з надмірно високою швидкістю введення і носити короткочасний характер); частота невідома – порушення координації, тремор.

*З боку серцево-судинної системи:* дуже рідко – зниження / підвищення артеріального тиску (може бути пов'язане з надмірно високою швидкістю введення і носити короткочасний характер); частота невідома – відчуття серцебиття, тахікардія.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння:* дуже рідко – сухий кашель, подразнення у горлі, дискомфорт у грудній клітці, затруднення дихання (може бути пов'язане з надмірно високою швидкістю введення і носити короткочасний характер); частота невідома – бронхоспазм.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже рідко – сухість у роті, нудота, відчуття неприємного запаху, металевий присмак у роті; частота невідома – диспепсичні розлади, діарея.

*З боку шкіри і підшкірних тканин:* дуже рідко – свербіж, висипання, гіперемія обличчя; частота невідома – дистальний гіпергідроз.

*Загальні порушення і реакції у місці введення:* дуже рідко – відчуття тепла; частота невідома – зміни у місці введення.

На тлі довготривалого введення препарату можливе виникнення таких побічних реакцій: метеоризм, слабкість, периферичні набряки.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосування цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Несумісність**

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами. Використовувати тільки розчинники, вказані в інструкції.

### **Упаковка**

По 2 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 упаковки в картонній пачці; по 5 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці та картонній пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

К.Т. Ромфарм Компані С.Р.Л. / S.C. Rompharm Company S.R.L.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності**

Вул. Ероілор № 1А, м. Отопень, 075100, округ Ілфов, Румунія – будівля Ромфарм 1 і Ромфарм 2 /  
Eroilor str. No 1A, Otopeni city, 075100, county Ilfov, Romania – building Rompharm 1 and  
Rompharm 2.