

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

Аметрал, 400 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: адеметионин.

Каждый флакон содержит 400 мг адеметионина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

**Ллиофилизат**

Ллиофилизированный порошок или пористая, уплотненная в таблетку масса белого или почти белого с желтоватым оттенком цвета.

**Растворитель**

Прозрачная жидкость от бесцветного до зеленовато-желтоватого или желтого цвета, с характерным запахом.

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

Препарат Аметрал показан к применению у взрослых при:

- внутрипеченочном холестазе 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 том числе ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.);
- внутрипеченочном холестазах у беременных;
- симптомах депрессии.

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

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

##### Режим дозирования

###### *Начальная терапия*

Рекомендуемая доза составляет 5–12 мг/кг/сутки внутривенно или внутримышечно.

###### *Внутрипеченочный холестаз*

От 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1–2 флакона в сутки) в течение 2-х недель.

###### *Депрессия*

От 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1–2 флакона в сутки) в течение 15–20 дней.

При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата адеметионина в виде таблеток в дозе 800–1600 мг/сутки на протяжении 2–4 недель.

##### Особые группы пациентов

###### *Пациенты пожилого возраста*

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

###### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

### Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 4.3).

### Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

Препарат Аметрал при внутривенном введении вводят медленно.

Инструкцию по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

## **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к адеметионину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- биполярные расстройства;
- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианкобаламина);
- детский возраст до 18 лет.

## **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Препарат следует применять с осторожностью:

- при беременности (I триместр) и в период лактации (применение возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка) (см. раздел 4.6);
- при одновременном приеме с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан (см. раздел 4.5);
- в пожилом возрасте;
- при почечной недостаточности.

### Особые указания

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

#### *Пациенты с циррозом печени*

При применении препарата Аметрал пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови.

#### *Пациенты с биполярным расстройством*

Не рекомендуется применять адеметионин пациентам с биполярными расстройствами (см. раздел 4.3).

#### *Пациенты с депрессией*

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.

#### *Тревожность у пациентов на фоне применения адеметионина*

Есть вероятность внезапного появления или нарастания тревоги у пациентов, применяющих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требуется, в нескольких случаях тревога исчезала после снижения дозы или отмены препарата.

#### *Дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты*

Поскольку дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты может снизить содержание адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, при беременности или вероятности витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев), следует контролировать содержание витаминов в плазме крови. Если недостаточность обнаружена, рекомендован прием цианокобаламина и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременный прием с адеметионином.

#### *Контроль функции почек*

Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.

#### *Влияние на лабораторные показатели*

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.

#### Вспомогательные вещества

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

#### **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 назначать адеметионин вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также травами и препаратами, содержащими триптофан (см. раздел 4.4.).

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата у беременных в I триместре возможно только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

##### Лактация

Применение препарата во время лактации возможно только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

##### Фертильность

Данные отсутствуют.

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

У некоторых пациентов при применении адеметионина 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.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Среди наиболее частых нежелательных реакций, выявленных в ходе клинических исследований с участием более 2000 пациентов, были: головная боль, тошнота и диарея.

Ниже приведены данные о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (n = 1922) и при пострегистрационном применении адеметионина («спонтанные» сообщения).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); *нечасто* ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); *редко* ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); *очень редко* ( $< 1/10000$ ); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

| Система органов                              | Частота            | Нежелательные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                    | Нечасто            | Инфекции мочевыводящих путей                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | Нечасто            | Реакции гиперчувствительности*<br>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))* |
| <i>Психические нарушения</i>                 | Часто              | Тревога<br>Бессонница                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                              | Нечасто            | Ажитация<br>Спутанность сознания                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>  | Часто              | Головная боль                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                              | Нечасто            | Головокружение<br>Парестезия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                              | Частота неизвестна | Дисгевзия*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>          | Нечасто            | «Приливы»<br>Артериальная гипотензия<br>Флебит                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Нарушения со</i>                          | Нечасто            | Отек гортани*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                          |         |                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>стороны<br/>дыхательной<br/>системы, органов<br/>грудной клетки и<br/>средостения</i> |         |                                                                                                                                                                      |
| <i>Желудочно-<br/>кишечные нарушения</i>                                                 | Часто   | Боль в животе<br>Диарея<br>Тошнота                                                                                                                                   |
|                                                                                          | Нечасто | Сухость во рту<br>Диспепсия<br>Метеоризм<br>Желудочно-кишечная боль<br>Желудочно-кишечное кровотечение<br>Желудочно-кишечные расстройства<br>Рвота<br>Вздутие живота |
|                                                                                          | Редко   | Эзофагит                                                                                                                                                             |
| <i>Нарушения со<br/>стороны кожи и<br/>подкожных тканей</i>                              | Часто   | Кожный зуд                                                                                                                                                           |
|                                                                                          | Нечасто | Повышенное потоотделение<br>Ангioneвротический отек*<br>Кожно-аллергические реакции (в том числе<br>сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)*                          |
| <i>Нарушения со<br/>стороны мышечной,<br/>скелетной и<br/>соединительной<br/>ткани</i>   | Нечасто | Артралгия<br>Мышечные спазмы                                                                                                                                         |
| <i>Общие нарушения и<br/>реакции в месте<br/>введения</i>                                | Нечасто | Астения<br>Отек<br>Лихорадка<br>Озноб*<br>Реакции в месте введения*<br>Некроз кожи в месте введения*                                                                 |
|                                                                                          | Редко   | Недомогание                                                                                                                                                          |

\* - нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении адеметионина (встречались чаще в «спонтанных» сообщениях), 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  $X = 1922$  (общее количество субъектов, наблюдаемых в клинических исследованиях).

#### 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 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

## **4.9. Передозировка**

Передозировка препаратом Аметрал маловероятна. В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: другие средства 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: трансметилировании, транссulфуровании, трансаминировании. В реакциях трансметилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссulфатирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (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 желчевыводящую систему. Эффективен при внутрипеченочном (внутридольковом и междольковом) 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 несulфатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазе). У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе уровня 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. Назначение пациентам с опиоидной наркоманией, сопровождающейся поражением печени, приводит к регрессии клинических проявлений абстиненции, улучшению функционального состояния печени и процессов микросомального окисления. Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение 2 недель лечения.

Эффективен при рекуррентных эндогенной и невротической депрессиях, резистентных к амитриптилину. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

Биодоступность при парентеральном введении – 96 %, концентрация в плазме достигает максимальных значений через 45 минут.

### Распределение

Связь с белками плазмы крови – незначительная, составляет  $\leq 5$  %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Отмечается значительное увеличение концентрации адемиеонина в спинномозговой жидкости.

### Биотрансформация

Метаболизируется в печени. Процесс образования, расходования и повторного образования адемиеонина называется циклом адемиеонина. На первом этапе этого цикла адемиеонинзависимые метилазы используют адемиеонин 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 в адемиеонин, завершая цикл.

### Элиминация

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – 1,5 часа. Выводится почками.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Лиофилизат

Отсутствуют.

#### Растворитель

L-лизин

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

#### **6.2. Несовместимость**

Препарат нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция.

#### **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**

##### Лиофилизат

Лиофилизат, содержащий 400 мг адеметионина, во флаконы из прозрачного бесцветного стекла, флакон укупоривают пробкой резиновой. Флакон, укупоренный резиновой пробкой, обжимают колпачком алюминиевым с пластиковой крышкой или без нее.

По 5 флаконов с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной.

##### Растворитель

По 5 мл растворителя в ампулы бесцветного нейтрального стекла с цветной точкой и насечкой или с цветным кольцом излома. На ампулы дополнительно может наноситься одно цветное кольцо.

По 5 ампул с растворителем помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной.

На флаконы и ампулы наклеивают этикетку.

По 1 контурной ячейковой упаковке с препаратом и по 1 контурной ячейковой упаковке с растворителем вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Упаковка In Bulk: от 50 до 1000 ампул помещают в групповую упаковку.

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

##### Приготовление раствора перед применением

Перед применением лиофилизат для внутримышечного и внутривенного введения следует

растворить с использованием прилагаемого растворителя. Остаток препарата должен быть утилизирован. Соответствующую дозу препарата для внутривенного введения далее следует растворить в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора глюкозы и ввести медленно в течение 1–2 часов. В случае если лиофилизат имеет цвет, отличный от белого до почти белого с желтоватым оттенком цвета (в следствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Аметрал использовать не рекомендуется.

#### Утилизация

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: [ozonpharm@ozon-pharm.ru](mailto:ozonpharm@ozon-pharm.ru)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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