

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ардалева®

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-008240**Торговое название:** Ардалева®**Международное непатентованное или группировочное наименование:** онделопран**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав на одну таблетку:**

<i>Действующее вещество:</i>	
Онделопрана гидрохлорид (в пересчете на онделопран)	137,21 мг (125,0 мг)
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Крахмал прежелатинизированный	26,25 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	155,04 мг
Гипролоза	12,25 мг
Кроскармеллоза натрия	15,75 мг
Магния стеарат	3,5 мг
Пленочная оболочка (Опадрай II 85F92473 (желтый): краситель железа оксид желтый, макрогол 4000/ полиэтиленгликоль 3500, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид)	17,5 мг

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета со светло-желтым оттенком

Фармакотерапевтическая группа

Опиоидных рецепторов антагонист

Код АТХ: N07BB04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Онделопран является неселективным, сбалансированным по силе антагонистом мю-, каппа- и дельта-опиоидных рецепторов. В отличие от классических опиоидных антагонистов, морфинанового химического класса, таких как налтрексон и налмефен, онделопран обнаруживает натрий-зависимый характер связывания с опиоидными рецепторами. Взаимодействуя с высококонсервативными остатками аспартата в трансмембранных доменах, ионы натрия способствуют неактивной конформации опиоидных рецепторов, к которой онделопран имеет максимальное сродство. Стабилизируя опиоидные рецепторы в неактивной конформации, онделопран не только предотвращает эффект агонистов, но также подавляет агонист-независимую (конститутивную) их активацию. Обратная агонистическая активность также подтверждается *in vitro* в культуре клеток, экспрессирующих клонированные опиоидные рецепторы человека, снижением базального уровня связывания [³⁵S]GTPγS в присутствии онделопрана.

Фармакокинетика

Абсорбция (всасывание)

После приема внутрь, максимальная концентрация онделопрана в плазме достигается через 3 ч (T_{max}). Биодоступность – 57%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 21 ч. Время достижения равновесной концентрации (T_{ss}) в плазме составляет 8 дней. Максимальная плазменная концентрация в равновесном состоянии ($C_{max,ss}$) при приеме онделопрана в суточной дозе 250 мг составляет 725 нг/мл. Площадь под кривой концентрация-время в равновесном состоянии ($AUC_{\tau,ss}$) при приеме онделопрана в суточной дозе 250 мг составляет 7510 нг·ч/мл.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 85%. Кажущийся объем распределения (V_z/F_{norm}), нормализованный по массе тела составляет 15,3 л/кг.

Метаболизм

Примерно 60% принятой дозы онделопрана выводится в виде метаболитов. Приблизительно 28% принятой дозы онделопрана выводится с мочой в неизмененном виде. Идентифицировано 20 фармакологически неактивных метаболитов. Основными путями метаболизма, определяющими клиренс онделопрана, являются: (а) гидролиз карбоксамидной группы до карбоксильной с образованием метаболита LSN2340637 и (б)

окисление этилтетрагидропирановой группы. Ферменты, вовлеченные в процесс клиренса онделопрана, идентифицированы не были.

Экскреция (выведение)

69% препарата выводится с мочой и 23% – с калом. Кажущийся клиренс, нормализованный по массе тела ($CL/F_{\text{ном}}$), составляет 0,51 л/ч/кг.

Взаимодействие с алкоголем

В исследовании на здоровых добровольцах, предварительный девятидневный прием онделопрана в суточной дозе 250 мг повышал значения C_{max} и AUC для алкоголя на 14% по сравнению с контрольной группой, что не является клинически значимым. Этанол не влиял на фармакокинетику онделопрана и его основного метаболита LSN2340637.

Фармакокинетически-фармакодинамические отношения

Неспецифическая занятость опиоидных рецепторов в головном мозге определялась посредством захвата [^{11}C]дипренорфина на сериях ПЭТ сканов в пределах интервала доз в равновесном состоянии (через 7 дней приема онделопрана). При суточной дозе онделопрана в 100 мг, уровень занятости опиоидных рецепторов находился в диапазоне 64% – 78%. При применении онделопрана в суточных дозах 250 – 500 мг, средние значения занятости опиоидных рецепторов лежали в пределах 81% – 89,5%. Концентрация онделопрана в плазме, при которой наблюдалась 50% занятость рецепторов (EC_{50}), составляла 13,8 нг/мл, что находится в диапазоне плазменных концентраций, наблюдаемых после введения дозы 30 мг.

В доклинических исследованиях онделопран продемонстрировал медленное начало и большую продолжительность связывания с рецепторами в мозге животных, чем можно было бы предсказать на основании показателей экспозиции в плазме. Медленная диссоциация лиганд-рецепторного комплекса приводит к стойкому повышению количества занятых рецепторов после повторных введений онделопрана, которое не связано с его кумуляцией в мозге.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с избыточной массой тела

Масса тела статистически значимо влияет на кажущийся клиренс онделопрана. С увеличением массы тела наблюдается снижение показателей экспозиции. Тем не менее, анализ соотношения «экспозиция-ответ» не выявил дополнительных преимуществ в эффективности более высоких значений экспозиции, что свидетельствует об отсутствии необходимости коррекции дозы онделопрана в зависимости от массы тела.

Показания к применению

Препарат Ардалева® показан к применению у пациентов с алкогольной зависимостью.

Противопоказания

- Непереносимость любого из компонентов препарата
- Текущий прием опиоидов, либо подозрение на их недавний прием
- Острый синдром отмены опиоидов (физическая зависимость)
- Острый синдром отмены алкоголя (включая галлюцинации, судороги и алкогольный делирий)
- Тяжелая печеночная недостаточность (классификация по Чайлд-Пью)
- Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$)
- Беременность
- Период грудного вскармливания
- Возраст младше 18 лет (отсутствуют данные по эффективности и безопасности)

С осторожностью

- Судорожные расстройства в анамнезе, включая судороги, развивающиеся при отмене алкоголя;
- Сопутствующие психические расстройства в фазе декомпенсации (в связи с отсутствием клинических данных);
- Легкая или умеренная почечная или печеночная недостаточность;
- Пожилой возраст (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные по безопасности применения онделопрана у беременных и кормящих женщин отсутствуют. Не известно проникает ли онделопран в грудное молоко у человека. По этой причине не следует применять онделопран у беременных и кормящих женщин.

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных доза онделопрана, вводимого перорально, достигала 1000 мг/кг/сут у крыс и 500 мг/кг/сут у кроликов. Репродуктивное поведение и фертильность самцов, а также концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов при введении онделопрана не изменялись, независимо от дозы. Самкам, с которыми спаривались тестируемые самцы онделопран не вводился. На выживание

зародышей внутри матки самок, с которыми спаривались тестируемые самцы, введение онделопрана в любой дозе негативного влияния не оказывало. На репродуктивные параметры материнского организма и раннее (до 6 дня гестации) выживание эмбрионов (отсутствия имплантации, места имплантации зародышей в матке, число жизнеспособных эмбрионов и ранних выкидышей и состояние желтого тела) введение онделопрана в любой дозе негативного влияния также не оказывало. В исследованиях эмбриофетальной токсичности (с 6 по 17 день гестации), внутриутробный рост, выживание и морфология плодов не изменялись при введении онделопрана в любой дозе. Таким образом, в качестве *вышей нетоксической дозы* (NOAEL/ВНТД) для репродуктивной токсичности у самцов и самок, а также эмбриофетальной токсичности у крыс была принята доза 1000 мг/кг/сут. Поскольку токсических эффектов в отношении внутриутробного развития, выживания и морфологии плода при экспозиции материнского организма онделопрану в любой дозе не наблюдалось, ВНТД для эмбриофетальной токсичности у кроликов была принята доза 500 мг/кг/сут.

Способ применения и дозы

Назначается перорально в дозе 125 мг (1 таблетка) один раз в день.

Онделопран рекомендуется применять в сочетании с продолжительной психосоциальной поддержкой, направленной на поддержание приверженности пациента лечению и его мотивации к достижению запланированного терапевтического результата.

Побочное действие

В общей сложности 605 субъектов получили онделопран в рамках его клинической разработки. Из них 94 здоровых субъекта получили онделопран в рамках 4 исследований клинической фармакологии, 187 и 324 пациента с алкогольной зависимостью – в рамках клинических исследований II и III фазы, соответственно.

В группе онделопрана значительно чаще отмечались нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и боли в животе. В то же время, в группе плацебо значительно чаще наблюдался синдром отмены алкоголя. В обоих случаях различия в частоте были статистически значимыми.

В основном, частота развития НЯ между группами онделопрана и плацебо значимо не различалась. Тем не менее, в группе онделопрана чаще наблюдались такие НЯ, как сонливость, диарея, тревога, астения, ринит и снижение аппетита. В то же время, в группе

плацебо чаще наблюдались такие НЯ, как депрессия и алкогольное похмелье, но различия между группами не были статистически значимыми.

В целом, была отмечена безопасность и хорошая переносимость препарата Ардалева® в дозе 125 мг в день, применяемого пациентами с алкогольной зависимостью. В течение 24-недельного лечения проблемы с безопасностью не обнаружены. Большинство развившихся НЯ были легкой или умеренной степени выраженности, не приводили к отмене лечения и завершились выздоровлением.

В группе препарата Ардалева® более часто отмечались НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (16,36% по сравнению с 8,44% в группе плацебо, $p = 0,003$).

Наиболее частыми (более чем у 1 пациента в группе) НЯ, связанными с исследуемым препаратом, были: нарушения при лабораторных и инструментальных обследованиях (повышение уровня КФК, трансаминаз, билирубина, ГГТ); нарушения со стороны нервной системы (головная боль, сонливость, вертиго, бессонница); нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боль в животе, боль в верхней части живота); нарушения со стороны психики (алкогольное похмелье, умственное утомление, снижение либидо); астения, зевота, лейкоцитоз.

Ниже приведены НЯ, наблюдавшиеся в клинических исследованиях онделопрана. Частота представлена следующим образом: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: снижение аппетита.

Нарушения психики

Часто: синдром отмены алкоголя, снижение настроения, раздражительность, тревога, нарушения внимания.

Нечасто: депрессия, алкогольное похмелье, умственная утомляемость, напряжение.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, сонливость, головокружение, бессонница.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: ринит, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, диарея, боль в животе, вздутие живота, расстройство пищеварения, рвота;

Нечасто: боль в эпигастрии.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: боль в спине.

Инфекции и инвазии

Часто: инфекции дыхательных путей, грипп.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: астения, утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение уровня трансаминаз в крови, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы в крови, повышение уровня билирубина в крови, снижение количества нейтрофилов.

Нечасто: снижение уровня гемоглобина, повышение СОЭ.

Передозировка

Клиническая информация о передозировке отсутствует. Максимальная разовая доза, вводившаяся человеку, в ходе клинических исследований составляла 1000 мг и была хорошо переносимой. Максимальная суточная доза, вводившаяся человеку на протяжении 2 недель, составляла 500 мг.

Желудочно-кишечные симптомы и дискомфорт были наиболее частыми побочными эффектами от применения высоких доз (жидкий стул, диарея, боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, вздутие живота). Другие эффекты, наблюдаемые после применения высоких доз, включали отвращение к пище/анорексию, снижение аппетита, астению/повышенную утомляемость.

Лечение

В случае передозировки проводится симптоматическая терапия и наблюдение за состоянием пациента.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

В микросомах печени человека онделопран значимо не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Таким образом, не ожидается, что онделопран будет клинически значимо ингибировать метаболизм препаратов, которые метаболизируются посредством перечисленных изоферментов цитохрома P450.

В первичной культуре гепатоцитов печени человека в микромолярных концентрациях онделопран вызывал индукцию изофермента CYP1A2. Тем не менее, пока не установлено

имеет ли это клиническое значение при применении онделопрана в рекомендованной суточной дозе.

Являясь антагонистом опиоидных рецепторов, онделопран будет значительно снижать, либо полностью аннулировать эффекты наркотических анальгетиков.

Особые указания

Эффекты онделопрана у лиц с физической зависимостью от опиоидов (то есть длительно принимающих опиоиды) не известны. Однако известно, что другие опиоидные антагонисты вызывают развитие острого синдрома отмены у лиц с физической зависимостью от опиоидов. Таким образом, применение онделопрана у лиц, длительно принимающих опиоиды, может стать причиной развития жизнеугрожающих состояний (учащение сердцебиения и нарушение сердечного ритма, повышение артериального давления, продолжительные поносы и рвота).

В случае экстренной необходимости применения наркотических анальгетиков, у пациента принимающего онделопран, следует рассмотреть альтернативные способы анальгезии, поскольку возможность преодоления антианальгетических эффектов онделопрана за счет использования более высоких доз опиоидных агонистов не изучалась. В случае, если все же принято решение об использовании сверхвысоких доз опиоидов, следует тщательно наблюдать за состоянием пациента и особенно внимательно отслеживать симптомы угнетения дыхания. В случае планового хирургического вмешательства, в ходе которого предполагается использование наркотических анальгетиков, онделопран следует отменить не менее чем за 8 дней до него.

Пациенты должны быть осведомлены о необходимости сообщать медицинским работникам о времени последнего приема онделопрана в случаях, когда планируется применение опиоидов.

В доклинических исследованиях было показано, что при введении высоких доз онделопрана у собак могут возникать судороги. Хотя судорожные припадки не наблюдались у человека, риск их возникновения на фоне применения онделопрана нельзя исключать у пациентов с судорогами в анамнезе, либо имеющих сниженный порог судорожной готовности, либо принимающих препараты, которые его снижают. Учитывая, что острая отмена алкоголя сама по себе может снижать порог судорожной готовности и сопровождаться развитием судорожных припадков, онделопран у данной категории пациентов следует применять с осторожностью.

Фармакокинетика онделопрана у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не изучалась. В связи с этим следует соблюдать осторожность при применении онделопрана у таких пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние онделопрана на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалась. На фоне лечения онделопраном наблюдались такие НЯ, как сонливость, тошнота, головокружение и головная боль. Эти НЯ носили временный характер. В связи с этим, пациентам, принимающим онделопран, не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами до тех пор, пока не будет выяснена индивидуальная реакция на препарат.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг.

По 40 таблеток в банку из полимера, укупоренную навинчивающейся крышкой полимерной с силикагелевым влагопоглотителем, контролем первого вскрытия. Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 2 или 4 контурной ячейковой упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечению срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о.г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15.

Тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

**Владелец регистрационного удостоверения/
Организация, принимающая претензии потребителей**

АО «Р-Фарм», Россия

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

Тел. +7(495) 956-79-37, факс +7(495) 956-79-38

E-mail: info@rpharm.ru

Директор департамента регистрации АО «Р-Фарм»



Н.М. Фальковская