

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

Амдоал, 10 мг, таблетки

Амдоал, 15 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: арипипразол.

Амдоал, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг арипипразола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.3, 4.4.).

Амдоал, 15 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 15 мг арипипразола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.3, 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Амдоал, 10 мг, таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной из сторон нанесена гравировка «N74».

Амдоал, 15 мг, таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной из сторон нанесена гравировка «N75».

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

Препарат Амдоал показан для применения у взрослых пациентов старше 18 лет по показаниям:

- Шизофрения: острые приступы и поддерживающая терапия.
- Биполярное расстройство I типа: маниакальные эпизоды и поддерживающая терапия с целью предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством I типа, недавно перенесших маниакальный или смешанный эпизод.

- Дополнение к терапии препаратами лития или вальпроевой кислоты для лечения маниакальных или смешанных эпизодов в рамках биполярного расстройства I типа при наличии психотических симптомов или без них и поддерживающая терапия с целью предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством I типа.
- Дополнение к антидепрессивной терапии при большом депрессивном расстройстве.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Шизофрения

Рекомендуемая начальная доза – от 10 мг до 15 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза – обычно 15 мг в сутки. В клинических исследованиях показана эффективность препарата в дозах от 10 мг до 30 мг в сутки.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве

Монотерапия

Рекомендуемая начальная доза – 15 мг 1 раз в сутки. Изменение дозы при необходимости производится с интервалом не менее 24 часов. В клинических исследованиях при маниакальных эпизодах продемонстрирована эффективность препарата в дозах 15—30 мг в сутки при приеме в течение 3—12 недель. Безопасность доз выше 30 мг в сутки в клинических исследованиях не оценивалась.

При наблюдении за пациентами с биполярным расстройством I типа, перенесшими маниакальный или смешанный эпизод, у которых отмечалась стабилизация симптомов на фоне приема препарата Амдоал (15 мг в сутки или 30 мг в сутки при начальной дозе 30 мг в сутки) в течение 6 недель, затем – 6 месяцев и далее – в течение 17 месяцев, установлен благоприятный эффект такой поддерживающей терапии. Следует периодически обследовать пациентов для определения необходимости продолжения поддерживающей терапии.

Дополнение к терапии препаратами лития или вальпроевой кислоты для лечения маниакальных или смешанных эпизодов в рамках биполярного расстройства I типа

Рекомендованная начальная доза – от 10 мг до 15 мг 1 раз в сутки, поддерживающая доза – 15 мг в сутки. Доза может быть увеличена до 30 мг в сутки в зависимости от клинических показаний. При наблюдении за пациентами с биполярным расстройством I типа установлен благоприятный эффект поддерживающей терапии арипипразолом в дозе от 10 мг до 30 мг в сутки в качестве дополнения к терапии препаратами лития или вальпроевой кислоты. Следует периодически обследовать пациентов для определения необходимости продолжения поддерживающей терапии.

Дополнительная терапия при большом депрессивном расстройстве

В качестве дополнения к лечению антидепрессантами рекомендуется арипипразол в начальной дозе 5 мг в сутки, при необходимости и хорошей переносимости терапии суточную дозу арипипразола можно еженедельно увеличивать на 5 мг до максимальной не более 15 мг в сутки.

При применении препарата Амдоал невозможно достичь рекомендуемой начальной дозы 5 мг в сутки. В этом случае следует применять другой лекарственный препарат, содержащий арипипразол в качестве действующего вещества.

Длительность терапии препаратом Амдоал по всем указанным выше показаниям не установлена, необходимо регулярно проводить обследование пациента на предмет возможности отмены терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы при назначении препарата Амдоал пациентам с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы при назначении препарата Амдоал пациентам с печеночной недостаточностью не требуется. Пациентам с печеночной недостаточностью дозу 30 мг/сут назначают с осторожностью.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекции дозы обычно не требуется. Однако вследствие повышенной чувствительности у пациентов этой популяции следует учитывать применение более низких начальных доз.

Влияние пола пациента на режим дозирования

Режим дозирования препарата Амдоал для пациентов обоего пола одинаков.

Влияние курения на режим дозирования

Режим дозирования препарата Амдоал для курящих и некурящих пациентов одинаков.

Режим дозирования при сопутствующей терапии

При одновременном применении арипипразола и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин) доза препарата Амдоал должна быть уменьшена наполовину. При отмене ингибиторов изофермента CYP3A4 доза арипипразола должна быть увеличена.

При одновременном применении арипипразола и мощных ингибиторов изофермента CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) доза арипипразола должна быть уменьшена как минимум наполовину. При отмене ингибиторов изофермента CYP2D6 доза арипипразола должна быть увеличена.

Арипипразол следует применять без изменения режима дозирования, если он назначен в качестве дополнительной терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством.

При одновременном применении арипипразола и мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) и CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин) доза арипипразола должна быть уменьшена на $\frac{3}{4}$ (то есть до 25% обычной дозы). При отмене ингибиторов изоферментов CYP2D6 и/или CYP3A4 доза препарата арипипразола должна быть увеличена.

При одновременном применении арипипразола и мощных, умеренных или слабых ингибиторов изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 доза арипипразола может быть первоначально уменьшена на $\frac{3}{4}$ (то есть до 25% обычной дозы), а потом увеличена для достижения оптимального клинического результата.

При назначении препарата арипипразола пациентам с низкой активностью изофермента CYP2D6 первоначально доза арипипразола должна быть уменьшена наполовину, а потом увеличена для достижения оптимального клинического результата. При одновременном применении арипипразола и мощного ингибитора изофермента CYP3A4 пациентам с низкой активностью изофермента CYP2D6 доза арипипразола должна быть уменьшена на $\frac{3}{4}$ (то есть до 25% обычной дозы).

При одновременном применении арипипразола и потенциальных индукторов изофермента CYP3A4 (карбамазепин) доза арипипразола должна быть увеличена в 2 раза. При отмене индукторов изофермента CYP3A4 доза арипипразола должна быть уменьшена до 10—15 мг в сутки.

Дети

Применение препарата Амдоал у детей в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием клинических данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной популяции.

Способ применения

Внутрь, 1 раз в день, независимо от времени приема пищи.

При невозможности достижения необходимой дозы арипипразола при применении препарата Амдоал следует применять другой лекарственный препарат, содержащий арипипразол в качестве действующего вещества.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к арипипразолу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Период грудного вскармливания.

- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (так как препарат Амдоал содержит лактозу).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца или перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и нарушение проводимости); цереброваскулярные заболевания и состояния, предрасполагающие к снижению артериального давления (дегидратация, гиповолемия, прием гипотензивных лекарственных средств) в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии; эпилепсия, заболевания, при которых возможно развитие судорог; повышенный риск гипертермии (например, при интенсивных физических нагрузках, перегревании, приеме средств с м-холиноблокирующей активностью, при обезвоживании из-за способности антипсихотиков нарушать терморегуляцию); у пациентов с риском развития аспирационной пневмонии из-за риска нарушения моторной функции пищевода и аспирации; у пациентов с ожирением или сахарным диабетом в семейном анамнезе; высокий риск суицида (психозы, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство); возраст 18—24 года в связи с риском суицидального поведения; беременность.

Особые указания

При применении антипсихотических средств (нейролептиков) терапевтическое действие развивается от нескольких дней до нескольких недель. В течение этого периода необходимо наблюдать за состоянием пациента.

Суицидальное поведение

Суицидальное поведение часто наблюдается при психотических расстройствах и нарушениях настроения. В некоторых случаях суицидальное поведение возникает в начале лечения или при смене антипсихотического препарата, в том числе при применении арипипразола. Лечение нейролептиками у пациентов группы высокого риска должно проводиться под тщательным наблюдением. В эпидемиологических исследованиях показано отсутствие повышенного риска суицидального поведения при применении арипипразола по сравнению с другими антипсихотиками у взрослых пациентов с шизофренией или биполярным расстройством. Данных для оценки риска у более молодых пациентов (в возрасте младше 18 лет) недостаточно, однако известно, что риск суицида сохраняется в течение первых 4 недель лечения атипичными антипсихотиками, включая арипипразол.

Сердечно-сосудистые заболевания

Арипипразол следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда или ишемическая болезнь сердца в анамнезе, сердечная недостаточность, нарушение проводимости), цереброваскулярными нарушениями, факторами риска развития артериальной гипотензии (дегидратация, гиповолемия, применение гипотензивных препаратов) или артериальной гипертензией, включая прогрессирующую и злокачественную.

При применении антипсихотиков может развиваться тромбоз вен. Поскольку у пациентов, получающих такие препараты, могут быть предрасполагающие факторы к венозной тромбозмболии, следует проводить тщательное обследование пациентов до начала лечения арипипразолом для выявления всех возможных факторов риска и принимать профилактические меры во время лечения.

Удлинение интервала QT

В клинических исследованиях частота случаев удлинения интервала QT у пациентов при применении арипипразола была сопоставима с группой плацебо. Однако, как и при применении других антипсихотиков, у пациентов с семейным анамнезом удлинения интервала QT следует соблюдать осторожность при назначении арипипразола.

Поздняя дискинезия

В клинических исследованиях длительностью 1 год или менее в ходе лечения арипипразолом наблюдались нечастые случаи поздней дискинезии. В случае появления у пациента на фоне лечения препаратом Амдоал объективных или субъективных симптомов поздней дискинезии показано снижение дозы или отмена препарата. Подобные симптомы могут сохраняться в течение определенного времени или даже усиливаться после отмены лечения.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС представляет собой потенциально летальный комплекс симптомов, развивающийся на фоне применения антипсихотиков. В клинических исследованиях арипипразола случаи развития ЗНС были редки. ЗНС проявляется повышением температуры тела, мышечной ригидностью, нарушениями психики и нестабильностью вегетативной нервной системы (нестабильность пульса и артериального давления, тахикардия, потливость и аритмии). Кроме того, могут отмечаться повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. Однако повышение КФК в плазме крови и рабдомиолиз необязательно свидетельствует о развитии ЗНС.

В случае возникновения симптомов ЗНС или необъяснимой лихорадки без дополнительных клинических проявлений ЗНС все нейролептики, включая препарат Амдоал, должны быть

отменены.

Судороги

В клинических исследованиях арипипразола судорожные приступы развивались нечасто. Арипипразол следует с осторожностью применять у пациентов с судорожными расстройствами в анамнезе или при наличии состояний, приводящих к развитию судорожных приступов.

Пациенты пожилого возраста с психозами на фоне деменции

Повышение смертности

По результатам трех плацебо-контролируемых исследований у пациентов пожилого возраста (56—99 лет, средний возраст 82,4 года) с психозами, обусловленными болезнью Альцгеймера, на фоне терапии арипипразолом отмечен повышенный риск смерти в сравнении с группой плацебо.

Смертность в группе пациентов, получающих лечение арипипразолом, в сравнении с группой плацебо составила 3,5% и 1,7% соответственно. Несмотря на то, что причины смерти были различными, большую часть из них составляли сердечно-сосудистые (например, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть) или инфекционные (например, пневмония).

Цереброваскулярные нежелательные реакции (НР)

В тех же исследованиях у пациентов (средний возраст: 84 года; возрастной диапазон: 78—88 лет) отмечалось развитие цереброваскулярных НР (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая таковые с летальными исходами. В целом, у 1,3% пациентов группы арипипразола возникали цереброваскулярные НР в сравнении с 0,6% в группе плацебо. Различия не достигали статистической значимости. Однако в одном исследовании с фиксированной дозой отмечена статистически значимая зависимость частоты цереброваскулярных НР от дозы у пациентов группы арипипразола.

Препарат Амдоал® не показан для лечения психоза на фоне деменции.

Гипергликемия и сахарный диабет

Гипергликемия, в отдельных случаях выраженная и сопровождающаяся кетоацидозом или гиперосмолярной комой с летальным исходом, была отмечена у пациентов, принимавших атипичные нейролептики. Развитию тяжелых осложнений могли способствовать факторы риска, такие как ожирение и наследственная отягощенность по сахарному диабету. В клинических исследованиях арипипразола не отмечены значимые различия в частоте развития гипергликемических НР (включая сахарный диабет) или гипергликемии по сравнению с плацебо. На основании имеющихся данных нельзя провести прямое сравнение частоты гипергликемических НР на фоне применения препарата арипипразола и других

атипичных антипсихотиков. Все пациенты, принимающие атипичные нейролептики, включая арипипразол, подлежат тщательному контролю симптомов гипергликемии (усиленная жажда, учащенное мочеиспускание, полифагия, слабость). У пациентов с сахарным диабетом или факторами риска сахарного диабета следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Гиперчувствительность

Как и при применении других лекарственных препаратов, при лечении арипипразолом возможно развитие реакций гиперчувствительности, проявляющихся аллергической симптоматикой.

Повышение массы тела

У пациентов с шизофренией или биполярной манией часто наблюдается повышение массы тела, связанное с коморбидными расстройствами, приемом вызывающих повышение массы тела антипсихотиков, недостаточной двигательной активностью. Повышение массы тела может приводить к тяжелым осложнениям. В пострегистрационных исследованиях арипипразола отмечено повышение массы тела пациентов. Однако оно обычно наблюдалось на фоне значимых факторов риска, таких как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы или аденома гипофиза в анамнезе у взрослых пациентов. В клинических исследованиях с участием пациентов подросткового возраста, страдающих биполярной манией, на фоне лечения арипипразолом было показано повышение массы тела через 4 недели. Необходимо контролировать массу тела у подростков с биполярной манией. При существенном повышении массы тела может быть показано снижение дозы.

Дисфагия

При применении нейролептиков отмечались случаи нарушений перистальтики пищевода и аспирации.

Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с факторами риска развития аспирационной пневмонии.

Патологическое влечение к азартным играм и другие нарушения контроля побуждений

При приеме арипипразола у пациентов может возникнуть повышенное влечение, особенно к азартным играм, и неспособность контролировать эти побуждения.

Сообщалось также о повышенном половом влечении, непреодолимом влечении к покупкам, переедании или компульсивном приеме пищи, а также о других импульсивных и компульсивных расстройствах поведения. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть информированы о развитии ранее не наблюдавшихся побуждений или о повышении влечения к азартным играм, полового влечения, непреодолимого влечения к покупкам, переедания или компульсивного приема пищи или других побуждений при

лечении арипипразолом. Следует отметить, что симптомы нарушения контроля побуждений могут быть связаны с основным заболеванием, однако сообщалось о случаях прекращения симптомов при снижении дозы или отмене препарата. Несвоевременная диагностика развития нарушений контроля побуждений может нанести вред пациенту и другим лицам. В случаях развития нарушений контроля побуждений следует решить вопрос о снижении дозы препарата или его отмене.

Пациенты с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)

Несмотря на высокую частоту сопутствующей патологии биполярного расстройства I типа и СДВГ ограничены данные по безопасности одновременного применения арипипразола и психостимулирующих средств. Поэтому следует соблюдать особую осторожность при их одновременном применении.

Падения

Применение арипипразола может вызывать сонливость, ортостатическую гипотензию, двигательные и сенсорные расстройства, что может привести к падению. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов из группы высокого риска (например, пациенты пожилого возраста или ослабленные пациенты) и учитывать применение более низких начальных доз (см. раздел 4.2.).

Вспомогательные вещества

Препарат Амдоал содержит лактозу.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В связи со свойственным арипипразолу антагонизмом к альфа-1-адренорецепторам существует вероятность усиления эффекта некоторых антигипертензивных средств.

Поскольку арипипразол оказывает влияние на центральную нервную систему (ЦНС), следует опасаться одновременного приема алкоголя или других препаратов, влияющих на ЦНС, так как это может привести к усилению НР, например, седации (см. раздел 4.8).

Следует соблюдать осторожность при применении арипипразола с лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения электролитного баланса.

Вероятность влияния других лекарственных препаратов на препарат Амдоал

Не выявлено клинически значимого влияния блокатора гистаминовых H₂-рецепторов фамотидина, вызывающего угнетение секреции соляной кислоты в желудке, на арипипразол, несмотря на снижение скорости всасывания арипипразола.

Известны различные пути метаболизма арипипразола, в т.ч. с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, за исключением CYP1A. Поэтому не требуется коррекция дозы препарата у курильщиков.

Хинидин и другие ингибиторы CYP2D6

В исследованиях у здоровых добровольцев сильный ингибитор изофермента CYP2D6 (хинидин) повышал AUC арипипразола на 107%, при этом C_{max} оставалась неизменной. AUC и C_{max} дегидроарипипразола, активного метаболита, снижались на 32% и 47% соответственно. В связи с этим необходимо уменьшать дозу препарата Амдоал приблизительно в два раза при его совместном применении с хинидином. Другие сильные ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, могут оказывать сходные эффекты, следовательно, необходимо сходное снижение дозы.

Кетоконазол и другие ингибиторы CYP3A4

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев сильный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол) повышал AUC и C_{max} арипипразола на 63% и 37% соответственно. AUC и C_{max} дегидроарипипразола увеличивались на 77% и 43% соответственно. У медленных метаболизаторов CYP2D6 комбинированное применение сильных ингибиторов CYP3A4 может приводить к повышению плазменных концентраций арипипразола по сравнению с быстрыми метаболизаторами CYP2D6. В случае необходимости комбинированного применения кетоконазола и других сильных ингибиторов CYP3A4 и препарата Амдоал необходимо оценить, не превышает ли риск применения возможную пользу. При комбинированном применении с кетоконазолом следует приблизительно вдвое уменьшить назначенную дозу препарата Амдоал. Ожидается, что другие сильные ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, могут оказывать сходные эффекты, следовательно, в этом случае также рекомендовано снижение дозы (см. раздел 4.2.).

При отмене ингибитора CYP2D6 или CYP3A4 необходимо повысить дозу препарата Амдоал до применяемой пациентом до назначения сопутствующей терапии.

При применении слабых ингибиторов CYP3A4 (например, дилтиазем) или CYP2D6 (например, эсциталопрам) в комбинации с препаратом Амдоал следует ожидать небольшое повышение концентраций арипипразола.

Карбамазепин и другие индукторы CYP3A4

При комбинированном применении карбамазепина, сильного индуктора CYP3A4, и арипипразола внутрь у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством геометрические средние $C_{\max}$ и AUC арипипразола были соответственно на 68% и 73% ниже в сравнении с монотерапией арипипразолом в дозе 30 мг. Геометрические средние дегидроарипипразола при комбинированном применении с карбамазепином снижались на 69% и 71% соответственно в сравнении с монотерапией арипипразолом.

Доза препарата Амдоал должна быть увеличена вдвое при комбинированном применении с карбамазепином. Можно ожидать, что другие сильные индукторы CYP3A4 (такие как рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренз, невирапин и препараты Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) оказывают сходные эффекты, следовательно, рекомендовано точно такое же повышение дозы. При отмене сильного индуктора CYP3A4 необходимо снизить дозу препарата Амдоал до рекомендованного уровня.

Вальпроат и литий

При комбинированном применении вальпроата или лития не обнаружены клинически значимые изменения концентраций арипипразола, поэтому коррекция его дозы не требуется.

Вероятность влияния препарата Амдоал на другие лекарственные препараты

В клинических исследованиях арипипразола в дозе 10—30 мг/сут не отмечался значимый эффект на метаболизм субстратов CYP2D6 (соотношение декстрометорфана/3-метоксиморфинана), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, не было показано, что арипипразол и дегидроарипипразол влияют на CYP1A2-опосредованный метаболизм *in vitro*. Таким образом, маловероятно, что арипипразол оказывает клинически значимое влияние на лекарственные препараты, метаболизируемые этим ферментом.

Одновременный прием лития, ламотриджина или вальпроата с арипипразолом не приводит к клинически значимому изменению концентраций лития, ламотриджина или вальпроата.

Серотониновый синдром

Сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома у принимавших арипипразол пациентов. Возможные проявления этого состояния особенно часто возникают при совместном применении с другими серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), или препаратами, которые могут повышать концентрации арипипразола (см. раздел 4.8.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных не проводилось. Неизвестно, может ли применение арипипразола у беременной оказывать вредное воздействие на плод или вызывать нарушение репродуктивной функции. Известно, что у новорожденных, матери которых принимали нейролептики в течение III триместра беременности, в послеродовом периоде существует риск развития экстрапирамидных расстройств и/или синдрома «отмены». У новорожденных отмечались возбуждение, мышечная гипертензия или гипотония, тремор, сонливость, респираторный дистресс-синдром, нарушения при кормлении. Данные симптомы имели различную степень тяжести, иногда они проходили без лечения, тогда как в других случаях новорожденные нуждались в интенсивной терапии и продолжительной госпитализации. При применении арипипразола развитие у новорожденных подобной симптоматики отмечалось очень редко. Следует предупредить пациенток, что они должны немедленно сообщить врачу о наступлении беременности на фоне лечения, следует также информировать врача о планируемой беременности.

Препарат Амдоал может приниматься во время беременности, только если потенциальная польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Арипипразол проникает в грудное молоко. При применении препарата Амдоал грудное вскармливание следует отменить.

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

Арипипразол оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами ввиду его возможного воздействия на нервную систему и зрение, например, развития седации, сонливости, обморока, нечеткости зрения, диплопии (см. раздел 4.8.). Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. Пациентов следует предупреждать о необходимости соблюдать осторожность до тех пор, пока пациенты не удостоверятся, что препарат не оказывает на них негативного влияния.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенные нежелательные реакции (НР), зарегистрированные в ходе плацебо-контролируемых исследований, включают акатизию и тошноту, которые отмечали более чем у 3% пациентов, принимавших арипипразол внутрь.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы частоты встречаемости НР перечислены в порядке уменьшения серьезности.

Частота НР в ходе пострегистрационного периода наблюдения не может быть определена, поскольку информация была получена из спонтанных сообщений. Поэтому частота встречаемости данных НР классифицирована как «частота неизвестна».

	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции (например, анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая припухлость языка, отек языка, отек лица, кожный зуд или крапивницу)
Эндокринные нарушения		Гиперпролактинемия	Диабетическая гиперосмолярная кома Диабетический кетоацидоз
Нарушения метаболизма и питания	Сахарный диабет	Гипергликемия	Гипонатриемия Анорексия Снижение массы тела Увеличение массы тела

Психические нарушения	Бессонница Тревога Беспокойство	Депрессия Гиперсексуальность	Попытки суицида, суицидальные мысли и завершенный суицид (см. раздел 4.4.) Патологическое влечение к азартным играм Нарушения контроля побуждений Переедание Компульсивные (неконтролируемые) покупки Пориомания (импульсивное влечение к перемене мест) Агрессия Возбуждение Нервозность
Нарушения со стороны нервной системы	Акатизия Экстрапирамидные нарушения Тремор Головная боль Седация Сонливость Головокружение	Поздняя дискинезия Дистония	Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) Большой эпилептический припадок Серотониновый синдром Нарушение речи
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения	Диплопия Светобоязнь	Окулогирный криз

Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	Внезапная необъяснимая смерть Желудочковая тахикардия типа «пируэт» Удлинение интервала QT Желудочковые аритмии Внезапная остановка сердца Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов		Ортостатическая гипотензия	Венозная тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен) Артериальная гипертензия Обморок
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Икота	Аспирационная пневмония Ларингоспазм Спазм ротоглотки
Желудочно-кишечные нарушения	Запор Диспепсия Тошнота Гиперсекреция слюнных желез Рвота		Панкреатит Дисфагия Диарея Дискомфорт в животе Дискомфорт в желудке

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Печеночная недостаточность Гепатит Желтуха Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови Повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Кожная сыпь Реакции фоточувствительности Алоpecia Повышенное потоотделение
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Рабдомиолиз Миалгия Ригидность мышц
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Недержание мочи Задержка мочи

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния			Синдром «отмены» у новорожденных (см. раздел 4.6.)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Приапизм
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость		Нарушения терморегуляции (например, гипотермия, пиретическая реакция) Боль в груди Периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение концентрации глюкозы в крови Повышение содержания гликозилированного гемоглобина Колебания концентрации глюкозы в крови Повышение активности КФК в плазме крови

Описание отдельных нежелательных реакций

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Шизофрения: в длительном 52-недельном контролируемом исследовании у пациентов, получавших арипипразол, отмечалась в целом низкая частота встречаемости (25,8%) ЭПС, включая паркинсонизм, акатизию, дистонию и дискинезию, в сравнении с пациентами, получавшими галоперидол (57,3%). В длительном 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании частота встречаемости ЭПС составляла 19% в группе арипипразола и 13,1% в группе плацебо. В другом длительном 26-недельном контролируемом исследовании

частота встречаемости ЭПС составляла 14,8% в группе арипипразола и 15,1% в группе оланзапина.

Маниакальные эпизоды и биполярное расстройство I типа: в 12-недельном контролируемом исследовании частота встречаемости ЭПС составляла 23,5% в группе арипипразола и 53,3% в группе галоперидола. В другом 12-недельном исследовании частота встречаемости ЭПС составляла 26,6% в группе арипипразола и 17,6% в группе лития. В 26-недельной поддерживающей фазе длительного плацебо-контролируемого исследования частота встречаемости ЭПС составляла 18,2% в группе арипипразола и 15,7% в группе плацебо.

Акатизия

В плацебо-контролируемых исследованиях частота встречаемости акатизии у пациентов с биполярным расстройством составляла 12,1% в группе арипипразола и 3,2% в группе плацебо. У пациентов с шизофренией частота встречаемости акатизии составляла 6,2% в группе арипипразола и 3,0% в группе плацебо.

Дистония

Класс-эффект: в первые дни лечения у чувствительных пациентов могут отмечаться симптомы дистонии, длительных патологических сокращений групп мышц. Симптомы дистонии включают: спазм мышц шеи, иногда прогрессирующий до ощущения стеснения в горле, затруднения глотания, затруднения дыхания и/или протрузии языка. Хотя данные симптомы могут отмечаться при низких дозах, они встречаются чаще и с большей степенью выраженности при применении более высоких доз высокоактивных нейролептиков первого поколения. Отмечается повышенный риск развития острой дистонии у мужчин и пациентов молодого возраста.

Пролактин

В клинических исследованиях применения арипипразола по зарегистрированным показаниям и в ходе пострегистрационного наблюдения отмечалось повышение и снижение концентрации сывороточного пролактина по сравнению с исходными значениями.

Лабораторные показатели

Сравнения арипипразола и плацебо по доле пациентов с потенциально клинически значимыми изменениями в стандартных лабораторных и липидных показателях не выявили клинически значимых различий. Повышение активности КФК в плазме крови, как правило,

краткосрочное и бессимптомное, отмечалось у 3,5% пациентов, получавших арипипразол, и у 2,0% пациентов, получавших плацебо.

Патологическое влечение к азартным играм и другие нарушения контроля побуждений

При лечении арипипразолом у пациентов может развиваться патологическое влечение к азартным играм, гиперсексуальность, непреодолимое влечение к покупкам, переедание или компульсивный прием пищи (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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, +7 499 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях и постмаркетинговых наблюдениях описаны случайные или умышленные передозировки арипипразола у взрослых пациентов с однократным приемом до 1260 мг, не сопровождавшиеся летальным исходом. Потенциально клинически значимые симптомы: летаргия, повышение АД, сонливость, тахикардия, тошнота, рвота и диарея. Описаны случаи передозировки арипипразола у детей (прием до 195 мг), не сопровождавшиеся летальным исходом. Потенциально клинически значимые симптомы включали сонливость, временную потерю сознания и экстрапирамидные симптомы.

Лечение

Поддерживающая и симптоматическая терапия, сохранение проходимости воздушных путей, вентиляции легких и оксигенации. Следует учитывать необходимость назначения нескольких медицинских препаратов. Для выявления аритмий следует немедленно начать сердечно-сосудистый мониторинг, включающий постоянное снятие ЭКГ для выявления возможных аритмий. При подтвержденной или предполагаемой передозировке арипипразолом показано тщательное наблюдение до исчезновения всех симптомов.

Активированный уголь в дозе 50 г, введенный через 1 ч после приема арипипразола, приводил к снижению AUC и $C_{\max}$ арипипразола на 51% и 41% соответственно, что свидетельствует о том, что активированный уголь может быть эффективен при лечении передозировки.

Гемодиализ

Несмотря на отсутствие информации об эффективности гемодиализа при лечении передозировки арипипразолом, эффективность гемодиализа маловероятна, так как арипипразол в значительной степени связывается с белками плазмы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психолептики; антипсихотические средства; другие антипсихотические средства.

Код АТХ: N05AX12.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Считается, что терапевтическое действие арипипразола при шизофрении и биполярном расстройстве I типа обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении D2-дофаминовых и 5HT1a-серотониновых рецепторов и антагонистической активностью в отношении 5HT2a-серотониновых рецепторов.

В экспериментах на животных арипипразол проявлял антагонизм в отношении дофаминергической гиперактивности и агонизм в отношении дофаминергической гипоактивности. Арипипразол обладает высоким сродством *in vitro* к D2- и D3-дофаминовым рецепторам, 5HT1a- и 5HT2a-серотониновым рецепторам и умеренным сродством к D4-дофаминовым, 5HT2c- и 5HT7-серотониновым, альфа-1-адренорецепторам и H1-гистаминовым рецепторам. Арипипразол характеризуется также умеренным сродством к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием аффинности к мускариновым рецепторам. Некоторые клинические эффекты арипипразола объясняются взаимодействием с другими типами рецепторов (не дофаминовыми и серотониновыми).

Применение арипипразола внутрь в дозах от 0,5 мг до 30 мг 1 раз в сутки у здоровых добровольцев в течение 2-х недель приводит к дозозависимому снижению связывания 11C-раклоприда, лиганда D2D3 дофаминовых рецепторов, с хвостатым ядром и оградой (по данным позитронно-эмиссионной томографии).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Арипипразол быстро всасывается после приема внутрь, достигая максимальной

концентрации в плазме крови через 3—5 ч. Прием жирной пищи не влияет на биодоступность арипипразола. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 87%. Равновесная концентрация (C_{ss}) достигается через 14 дней.

Распределение

Арипипразол интенсивно распределяется в тканях, кажущийся объем распределения – 4,9 л/кг, что говорит об интенсивном внесосудистом распределении. При терапевтической концентрации более 99% арипипразола и дегидроарипипразола связывается с белками плазмы, главным образом, с альбумином. Не отмечено суточных колебаний распределения арипипразола и его метаболита дегидроарипипразола.

Биотрансформация

Незначительно подвергается пресистемному метаболизму. Арипипразол подвергается интенсивному метаболизму в печени тремя способами: дегидрирование, гидроксилирование и N-дезалкилирование. *In vitro* дегидрирование и гидроксилирование арипипразола происходит с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, а N-дезалкилирование – с участием изофермента CYP3A4. Арипипразол является основным компонентом лекарственного препарата в плазме крови. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) в равновесном состоянии дегидроарипипразола составляет 40% от AUC арипипразола в плазме крови.

Элиминация

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 75 часов у быстрых метаболитаторов изофермента CYP2D6 и примерно 146 часов у медленных метаболитаторов. Общий клиренс арипипразола – 0,7 мл/мин/кг, главным образом за счет выведения печенью. После однократного приема дозы меченого ^{14}C арипипразола примерно 27% дозы было выделено почками и примерно 60% через кишечник. Менее 1% неизмененного арипипразола определяется в моче и примерно 18% принятой дозы в неизмененном виде выводится через кишечник.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Фармакокинетика арипипразола и дегидроарипипразола у подростков 10—17 лет соответствует таковой у взрослых при коррекции различий по массе тела, поэтому коррекция дозы не требуется.

Лица пожилого возраста

Различий параметров фармакокинетики арипипразола у здоровых добровольцев пожилого и молодого возраста выявлено не было, по данным популяционного фармакокинетического анализа, проведенного среди пациентов с шизофренией, заметного влияния возраста также

не отмечалось.

Пол

Отсутствуют различия фармакокинетики у здоровых мужчин и женщин, также отсутствуют видимые различия в популяционной фармакокинетике среди пациентов разных полов с шизофренией.

Курение

По данным популяционного фармакокинетического анализа клинически значимого влияния курения на фармакокинетику арипипразола обнаружено не было.

Расовая принадлежность

В исследованиях не было выявлено клинически значимого влияния расовых различий на фармакокинетику арипипразола.

Почечная недостаточность

Были выявлены одинаковые фармакокинетические показатели арипипразола и дегидроарипипразола у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек и у молодых здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

После однократного приема арипипразола пациентами с циррозом печени различной степени тяжести (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не было выявлено существенного влияния нарушения функции печени на фармакокинетику арипипразола и дегидроарипипразола. В связи с недостаточностью данных (в исследовании участвовали только 3 пациента с декомпенсированным циррозом печени (класс С по классификации Чайлд-Пью)) невозможно сделать окончательные выводы о метаболической активности печени у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат,
целлюлоза микрокристаллическая,
крахмал кукурузный,
гипролоза,
магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 таблеток в блистер из комбинированного трехслойного материала полиамид/алюминий/поливинилхлорид (PA/Al/PVC) для холодного блистерования и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 2 блистера с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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