

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ВЕГАПРАТ®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: ВЕГАПРАТ®

Международное непатентованное название: Прукалоприд

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество:

Прукалоприда сукцинат	1,321 мг	2,642 мг
в пересчете на пружалоприд	1,000 мг	2,000 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Оболочка: гипромеллоза 6 сР, макрогол 6000, титана диоксид (Е171), тальк.

Описание:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта; антагонисты серотониновых рецепторов

Код АТХ: А06АХ05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Прукалоприд – это дигидробензофуранкарбоксамид, усиливающий моторику кишечника. Прукалоприд является селективным, высокоаффинным агонистом 5НТ₄-серотониновых рецепторов, что, скорее всего, объясняет его действие на моторику кишечника. Связывание с другими типами рецепторов *in vitro* наблюдалось только при концентрациях вещества, превышающих его сродство к 5НТ₄-рецепторам по крайней мере в 150 раз. У крыс *in vivo* пружалоприд в дозах выше 5 мг/кг (в 30-70 раз больше доз, используемых в клинической практике) индуцировал гиперпролактинемию, вызванную антагонистическим действием на рецептор D2.

У собак пружалоприд изменяет характер моторики толстой кишки: стимулирует моторику проксимальных отделов толстой кишки, усиливает моторику гастродуоденальной зоны и ускоряет замедленное опорожнение желудка. Кроме того, пружалоприд вызывает гигантские мигрирующие сокращения. Это эквивалентно усиленной перистальтике толстой кишки у людей и обеспечивает основную движущую силу дефекации. У собак эффекты, наблюдаемые в желудочно-кишечном тракте, чувствительны к блокаде селективными антагонистами рецепторов 5НТ₄, что свидетельствует о том, что наблюдаемые эффекты проявляются посредством селективного действия на рецепторы 5НТ₄.

Эти фармакодинамические эффекты пружалоприда были подтверждены на людях с хроническим запором с помощью манометрии в открытом, рандомизированном, перекрестном, «слепом» исследовании, в котором было оценено влияние 2 мг

прукалоприда и осмотического слабительного на перистальтику толстой кишки, определяемую количеством высокоамплитудных распространяющихся сокращений толстой кишки (ВАРС, также известных как гигантские мигрирующие сокращения). По сравнению с препаратами осмотического действия прокинетическая стимуляция прукалопридом увеличивала перистальтику толстой кишки, измеряемую по количеству ВАРС в течение 12 часов после его приема (клиническое значение или польза этого механизма действия по сравнению с другими слабительными средствами не оценивалась).

Фармакокинетика

Абсорбция

Прукалоприд быстро всасывается; после однократного перорального приема дозы 2 мг максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2-3 часа. Абсолютная биодоступность после перорального приема превышает 90 %. Прием препарата во время еды не влияет на биодоступность.

Распределение

Объем распределения прукалоприда в равновесном состоянии составляет 567 л. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 30 %.

Биотрансформация

Прукалоприд выводится в основном в неизмененном виде. Метаболизм препарата в печени человека *in vitro* протекает медленно, с образованием небольшого количества метаболитов. После перорального приема человеком ^{14}C -меченного прукалоприда в моче и кале в небольшом количестве обнаруживается 7 метаболитов. На основной метаболит в экскрементах R107504, приходилось 3,2 % и 3,1 % дозы в моче и кале, соответственно.

Другими метаболитами, идентифицированными и количественно определенными в моче и кале, были R084536 (образованный путем N-деалкилирования – 3 % от дозы) и продукты гидроксилирования (3 % от дозы) и N-окисления (2 % от дозы). Неизмененное действующее вещество составило около 92-94 % от общей радиоактивности плазмы. R107504, R084536, R104065 (образованные путем O-деметиляции) были идентифицированы как второстепенные метаболиты плазмы.

Элиминация

Большая часть перорально принятого прукалоприда выводится в неизменном виде (примерно 60-65 % почками и, по крайней мере, 5 % с калом). Выведение неизмененного прукалоприда почками включает пассивную фильтрацию и активную секрецию. Клиренс прукалоприда из плазмы крови составляет в среднем 317 мл/мин, конечный период полувыведения – примерно 24 часа. Равновесное состояние достигается через 3-4 дня приема препарата, причем при приеме прукалоприда в дозе 2 мг 1 раз в день минимальная и максимальная концентрации в плазме крови в равновесном состоянии составляют 2,5 и 7 нг/мл, соответственно. При приеме 1 раз в день коэффициент k препарата колеблется от 1,9 до 2,3. Фармакокинетика прукалоприда линейно зависит от дозы в диапазоне до 20 мг/сут. При длительном приеме препарата 1 раз в день его фармакокинетика не зависит от длительности приема.

Особые группы пациентов

Популяционная фармакокинетика

Популяционный анализ фармакокинетики показал, что общий клиренс прукалоприда коррелирует с клиренсом креатинина и не зависит от возраста, веса тела, пола или расы пациентов.

Лица пожилого возраста

При приеме препарата пожилыми пациентами в дозе 1 мг 1 раз в день $C_{\max}$ прукалоприда в плазме крови и площадь под кривой «концентрация- время» (AUC) были на 26 % и 28 % соответственно больше, чем у молодых пациентов, что может быть связано со снижением функции почек у пожилых людей.

Почечная недостаточность

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, у пациентов со слабым (клиренс креатинина 50-79 мл/мин) и умеренно выраженным (клиренс креатинина 25-49 мл/мин) нарушением функции почек концентрация прукалоприда в плазме крови после однократного приема в дозе 2 мг была повышена на 25 % и 51 % соответственно. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 24 мл/мин) концентрация прукалоприда в плазме крови была в 2,3 раза выше, чем у здоровых людей (См. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

Около 35 % прукалоприда выводится экстраренально. В небольшом фармакокинетическом исследовании $C_{\max}$ и AUC прукалоприда были в среднем на 10-20 % выше у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми субъектами (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению

Прукалоприд предназначен для симптоматической терапии хронического запора у взрослых людей, у которых слабительные средства не обеспечили достаточного эффекта в устранении симптомов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному компоненту или любому вспомогательному веществу.
- Нарушение функции почек, требующее проведения диализа.
- Перфорация или обструкция кишечника вследствие анатомических или функциональных нарушений стенки кишечника, механическая кишечная непроходимость, тяжелое воспаление кишечника, например, болезнь Крона, язвенный колит и токсический мегалон/мегаректум.

С осторожностью

Данные о пациентах с тяжелыми и клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (заболеваниями печени, легких, сердечно-сосудистыми, неврологическими, эндокринными и онкологическими заболеваниями, а также психическими расстройствами, СПИДом) ограничены. При назначении препарата ВЕГАПРАТ® пациентам с такими заболеваниями следует проявлять осторожность. В частности, следует с осторожностью применять препарат у больных с нарушениями ритма сердца или ишемической болезнью сердца в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения прукалопридом.

Беременность

Опыт применения прукалоприда во время беременности ограничен. В клинических исследованиях зарегистрированы случаи выкидыша, хотя, учитывая наличие других факторов риска, связь этих явлений с применением прукалоприда остается недоказанной. Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного неблагоприятного влияния на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие потомства. Препарат ВЕГАПРАТ® не рекомендуется применять во время беременности и у женщин, способных к деторождению, не использующих контрацепцию.

Период грудного вскармливания

Исследование на людях показало, что прукалоприд выделяется с грудным молоком. При приеме терапевтических доз препарата ВЕГАПРАТ® не ожидается никакого воздействия на новорожденных/ младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В связи с отсутствием данных о применении препарата у женщин, которые активно кормили грудью во время приема препарата ВЕГАПРАТ®, решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении терапии препаратом ВЕГАПРАТ® следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Исследования на животных показывают, что применение препарата не влияет на мужскую или женскую фертильность.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Взрослые: 2 мг 1 раз в день, независимо от приема пищи, в любое время суток.

Из-за особого механизма действия прукалоприда (стимуляция пропульсивной перистальтики) превышение суточной дозы 2 мг вряд ли приведёт к усилению эффекта. Если приём прукалоприда 1 раз в день не эффективен после 4 недель лечения, пациента следует повторно обследовать и пересмотреть целесообразность продолжения лечения.

Эффективность прукалоприда была установлена в двойных «слепых» плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью до 3 месяцев. Эффективность после 3 месяцев в плацебо-контролируемых исследованиях не была продемонстрирована. В случае длительного лечения следует регулярно пересматривать его целесообразность.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет): начинают лечение с дозы 1 мг 1 раз в день, при необходимости дозу повышают до 2 мг 1 раз в день.

Пациенты с нарушением функции почек: при тяжелом нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин /1,73 м²) доза составляет 1 мг 1 раз в день. Для пациентов со слабым и умеренно выраженным нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени: пациенты с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) начинают с дозы 1 мг 1 раз в день, которую можно увеличить до 2 мг, если требуется для повышения эффективности и, если доза 1 мг хорошо переносится. Для пациентов со слабым и умеренно выраженным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Пациенты детского возраста: ВЕГАПРАТ® не рекомендуется применять у детей и подростков моложе 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

Побочное действие

Самыми частыми нежелательными реакциями при применении препарата ВЕГАПРАТ® 2 мг были головная боль (17,8 %) и нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе (13,7 %), тошнота (13,7 %) и диарея (12 %)). Нежелательные реакции развивались преимущественно в начале лечения и обычно исчезали через несколько дней, не требуя отмены лечения. Другие нежелательные реакции наблюдались эпизодически. Большинство неблагоприятных нежелательных реакций были слабой или средней степени тяжести.

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы в контролируемых клинических исследованиях при рекомендуемой дозе 2 мг с частотой, соответствующей следующей классификации: очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $> 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и с неизвестной частотой (не может быть оценена на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Нарушения метаболизма и питания: часто – пониженный аппетит.

Со стороны центральной нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – тремор, мигрень.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, диарея, боль в животе; часто – рвота, диспепсия, метеоризм, патологические кишечные шумы; нечасто – ректальное кровотечение.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – слабость; нечасто – лихорадка, плохое самочувствие.

Описание отдельных нежелательных реакций

После первого дня лечения наиболее частые нежелательные реакции регистрировались с одинаковой частотой (частота возникновения реакций различалась не более чем на 1 % между группами прукалоприда и плацебо) во время терапии прукалопридом, как и в группе плацебо, за исключением тошноты и диареи, которые возникали чаще во время терапии прукалопридом, но были менее выражены (различия в частоте встречаемости между группами прукалоприда и плацебо 1,3 % и 3,4 % соответственно).

Учащенное сердцебиение было зарегистрировано у 0,7 % пациентов, получавших плацебо, 0,9 % пациентов, получавших прукалоприд в дозе 1 мг, 0,9 % пациентов, получавших прукалоприд в дозе 2 мг, и 1,9 % пациентов, получавших прукалоприд в дозе 4 мг. Большинство пациентов продолжали прием прукалоприда.

При возникновении каких-либо нежелательных реакций необходимо обратиться к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в данной инструкции.

Передозировка

Исследование с участием здоровых добровольцев показало, что прукалоприд хорошо переносится при повышении дозы до 20 мг 1 раз в день (в 10 раз больше рекомендуемой

терапевтической дозы).

Симптомы

При передозировке прукалоприда отмечались симптомы, обусловленные усилением известных фармакодинамических эффектов прукалоприда, включая головную боль, тошноту и диарею.

Лечение

Специфического антидота для препарата ВЕГАПРАТ® не существует. В случае передозировки следует при необходимости проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Большая потеря жидкости в результате диареи или рвоты может потребовать коррекции нарушений электролитного баланса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Прукалоприд имеет низкий потенциал фармакокинетического взаимодействия. Он в большей степени выводится в неизменном виде с мочой (примерно 60 % дозы), а его метаболизм очень медленный.

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека прукалоприд в терапевтически значимых концентрациях не подавлял специфическую активность цитохрома P₄₅₀.

Хотя прукалоприд может быть слабым субстратом для гликопротеина P, он не является его ингибитором в клинически значимых концентрациях.

Влияние прукалоприда на фармакокинетику других лекарственных средств

При одновременном применении прукалоприда было обнаружено 30 %-ное увеличение концентрации эритромицина в плазме крови. Механизм этого взаимодействия не ясен.

Прукалоприд не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетику варфарина, дигоксина, этанола, пароксетина или пероральных контрацептивов.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику прукалоприда

Кетоконазол в дозе 200 мг 2 раза в день (мощный ингибитор CYP_{3A4} и гликопротеина P) увеличивал системное воздействие прукалоприда примерно на 40 % (эффект слишком мал, чтобы быть клинически значимым). Аналогичного взаимодействия можно ожидать с другими мощными ингибиторами гликопротеина P, такими как верапамил, циклоспорин и хинидин.

Терапевтические дозы пробенецида, циметидина, эритромицина и пароксетина не влияли на фармакокинетику прукалоприда.

Особые указания

Основной путь выведения прукалоприда – через почки. Для больных с тяжелым нарушением функции почек рекомендуемая доза составляет 1 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ВЕГАПРАТ® пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) из-за ограниченных данных применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

При тяжелой диарее может снижаться эффективность пероральных контрацептивов, и рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции для предотвращения снижения эффективности пероральных контрацептивов (см. инструкции по применению пероральных контрацептивов).

В связи с ограниченной информацией о безопасности и эффективности применения препарата ВЕГАПРАТ® у пациентов с тяжелыми и клинически нестабильными

сопутствующими заболеваниями следует проявлять особую осторожность при назначении его таким пациентам (особенно пациентам с аритмией или ишемической сердечно-сосудистой болезнью в анамнезе).

В клинических исследованиях и по данным пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях самоубийств, суицидальных попытках и суицидальных мыслях. Причинно-следственная связь между лечением пруклопридом и повышенным риском суицидальных мыслей и поведения не установлена.

За всеми пациентами, получающими ВЕГАПРАТ®, необходимо наблюдение в отношении стойкого усугубления депрессии или появления суицидальных мыслей и поведения. Законные представители пациентов, лица, осуществляющие уход за ними, и члены семей пациентов должны быть осведомлены о любых необычных изменениях в настроении или поведении и немедленно оповещать о них медицинского работника.

Влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами
ВЕГАПРАТ® может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и механизмами, поскольку в ходе клинических исследований, особенно в течение первого дня лечения, наблюдались головокружение и утомляемость (см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 2 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из плёнки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения/ Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (АО «ОХФК»),
Российская Федерация

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г.о. город Обнинск, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Адрес места производства:

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 3а, стр. 3

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 3б

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42

E-mail: obninsk@ mirpharm.ru

Контакты для сбора сообщений о нежелательных реакциях:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.12.2024 № 27195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком: +7 (495) 984-28-47

E-mail: pv@mirpharm.ru