

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

ВЕГАПРАТ, 1 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

ВЕГАПРАТ, 2 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: прукалоприд.

ВЕГАПРАТ, 1 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 1 мг прукалоприда (в виде сукцината).

ВЕГАПРАТ, 2 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 2 мг прукалоприда (в виде сукцината).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

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

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

Препарат ВЕГАПРАТ показан к применению для симптоматической терапии хронического запора у взрослых пациентов, у которых слабительные средства не обеспечили достаточного эффекта в устранении симптомов.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая суточная доза 2 мг 1 раз в день.

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-х 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*

Начинают лечение с дозы 1 мг 1 раз в день, при необходимости дозу повышают до 2 мг 1 раз в день.

Пациенты с нарушением функцией почек

При тяжёлом нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²) доза составляет 1 мг 1 раз в день. Пациентам со слабым и умеренно выраженным нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При тяжёлом нарушении функции печени (класс С по Чайлд-Пью) лечение начинают с дозы 1 мг 1 раз в день, в случае хорошей переносимости для повышения эффективности терапии дозу можно увеличить до 2 мг. Для пациентов со слабым и умеренным выраженным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Препарат ВЕГАПРАТ не рекомендуется применять у детей и подростков моложе 18 лет.

Способ применения

Внутрь, независимо от приёма пищи, в любое время суток.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к прукалоприду, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нарушение функции почек, требующие проведение диализа.
- Перфорация или обструкция кишечника вследствие анатомических или функциональных нарушений стенки кишечника, механическая кишечная непроходимость, тяжёлое воспаление кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит и токсический мегалон/мегаректум).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Данные о пациентах с тяжёлыми и клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (заболеваниями печени, лёгких, сердечно-сосудистыми, неврологическими, эндокринными и онкологическими заболеваниями, а также психическими расстройствами, СПИДом) ограничены. При назначении препарата ВЕГАПРАТ пациентам с такими заболеваниями следует проявлять осторожность (особенно пациентам с аритмией или ишемической болезнью сердца в анамнезе).

Особые указания

Основной путь выведения прукалоприда — через почки. Для пациентов с тяжёлым нарушением функции почек рекомендуемая доза составляет 1 мг (см. раздел 4.2.).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ВЕГАПРАТ пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) из-за ограниченных данных по его применению у этой категории пациентов.

При тяжёлой диарее может снижаться эффективность пероральных контрацептивов, в связи с чем 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 тяжёлыми 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 приёмом прукалоприда и повышенным риском суицидальных мыслей и поведения не установлена.

За всеми пациентами, получающими препарат 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Прукалоприд имеет низкий потенциал фармакокинетического взаимодействия. Препарат 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 терапевтических 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 с прукалопридом было обнаружено увеличение концентрации эритромицина в плазме крови на 30 %. Механизм этого взаимодействия не ясен.

Прукалоприд не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетику варфарина, дигоксина, этанола, пароксетина и 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 влияют на фармакокинетику прукалоприда.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 остаётся 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.

Лактация

Исследование на людях показало, что прукалоприд выделяется с грудным молоком. При приёме 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 приёма препарата ВЕГАПРАТ, решение о прекращении грудного вскармливания или прекращение 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.

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

Препарат ВЕГАПРАТ может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, поскольку в ходе клинических исследований, особенно в течение первого дня лечения, наблюдались головокружение и утомляемость (см. раздел. 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции были зарегистрированы в ходе клинических исследований при приёме рекомендуемой дозы 2 мг и сгруппированы в соответствии с классификацией MedDRA (международный словарь нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения), в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости, в пределах каждой подгруппы — в порядке уменьшения значимости.

Критерии оценки частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и с неизвестной частотой (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения метаболизма и питания: часто — пониженный аппетит.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — головная боль, часто — головокружение; нечасто — тремор, мигрень.

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто — учащенное сердцебиение.

Желудочно-кишечные нарушения: 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).

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

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 (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A06AX05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Прукалоприд — это дигидробензофуранкарбоксамид, усиливающий моторику кишечника. Прукалоприд является селективным, высокоаффинным агонистом 5HT₄-серотониновых рецепторов, что, скорее всего, и объясняет его действие на моторику кишечника. Связывание с другими типами рецепторов *in vitro* наблюдалось только при концентрациях вещества, превышающих его сродство к 5HT₄-рецепторам по крайней мере в 150 раз. У крыс *in vivo* прукалоприд в дозах выше 5 мг/кг (в 30–70 раз больше доз, используемой в клинической практике) индуцировал гиперпролактинемию, вызванную антагонистическим действием на рецептор D₂.

У собак прукалоприд изменяет характер моторики толстой кишки: стимулирует моторику проксимальных отделов толстой кишки, усиливает моторику гастродуоденальной зоны и ускоряет замедленное опорожнение желудка. Кроме того, прукалоприд 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 5HT₄, что свидетельствует о том, что наблюдаемые эффекты проявляются посредством селективного действия на рецепторы 5HT₄.

Эти фармакодинамические эффекты прукалоприда 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

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 ¹⁴C-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 гидроксирования (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-деметилирования) 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 неизменного 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.

Почечная недостаточность

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, у пациентов со слабым (клиренс креатинина (КК) 50–79 мл/мин) и умеренно выраженным (КК 25–49 мл/мин) нарушением функции почек концентрация прукалоприда в плазме крови после однократного приёма в дозе 2 мг была повышена на 25 % и 51 %, соответственно. У пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (КК <24 мл/мин) концентрация прукалоприда в плазме крови в 2,3 раза выше, чем у здоровых людей (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Печеночная недостаточность

Около 35 % прукалоприда выводится экстраренально. В небольшом фармакокинетическом исследовании $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) прукалоприда были в среднем на 10–20 % выше у пациентов с умеренной и тяжёлой печёночной недостаточностью по сравнению со здоровыми субъектами (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Лица пожилого возраста

При приёме препарата пожилым пациентам в дозе 1 мг 1 раз в день $C_{\max}$ прукалоприда в плазме крови и AUC были на 26 % и 28 %, соответственно, больше, чем у молодых пациентов, что может быть связано со снижением функции почек у пожилых людей.

Популяционная фармакокинетика

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка

Гипромелоза 6 сР
Макрогол 6000
Титана диоксид (Е171)
Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищённом от света месте, при температуре не выше 25° С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожать в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

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

249036, Калужская обл., г. о. город Обнинск, г. Обнинск, улица Королёва, дом 4

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

Электронная почта: obninsk@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

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

249036, Калужская обл., г. о. город Обнинск, г. Обнинск, улица Королёва, дом 4

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

Электронная почта: obninsk@mirpharm.ru

Контакты для сбора сообщений о нежелательных реакциях:

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

E-mail: pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,

ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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