

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**ВЕГАПРАТ®**



**Регистрационный номер:** ЛП-003311

**Торговое наименование:** ВЕГАПРАТ®

**Международное непатентованное наименование:** Прукалоприд

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на одну таблетку:**

*Действующее вещество:*

Прукалоприда сукцинат	1,321 мг	2,642 мг
в пересчете на прукралоприд	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, 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:** серотониновых рецепторов стимулятор

**Код АТХ:** А03АЕ04

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Прукалоприд – это дигидробензофуранкарбоксамид, усиливающий моторику кишечника. Прукалоприд является селективным, высокоаффинным агонистом 5HT<sub>4</sub>-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 5HT<sub>4</sub>-рецепторам по крайней мере в 150 раз.

**Фармакокинетика**

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

Прукалоприд распределяется по всему организму, объем распределения в равновесном состоянии составляет 567 л. Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 30 %.

Метаболизм препарата в печени человека *in vitro* протекает очень медленно, и образуется лишь небольшое количество метаболитов. После перорального приема человеком <sup>14</sup>C-меченного прукралоприда в моче и кале в небольшом количестве обнаруживается 8 метаболитов. Основной метаболит (R107504, образующийся путем O-деметелирования прукралоприда и окисления образующегося спирта до карбоксикислоты) составляет менее 4 % введенной дозы препарата. Как показали исследования с радиоактивной меткой, около 85 % препарата остается в неизменном виде; метаболит R107504 присутствует в плазме в небольшом количестве.

Большая часть перорально принятой дозы активного компонента выводится в неизменном виде (примерно 60 % почками и, по крайней мере, 6 % с калом). Выведение неизменного прукралоприда почками включает пассивную фильтрацию и активную секрецию. Клиренс прукралоприда 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 прукралоприда 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 к препарата колеблется от 1,9 до 2,3. Фармакокинетика прукралоприда 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.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

##### *Популяционная фармакокинетика*

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

##### *Пожилые пациенты*

При приеме препарата пожилыми пациентами в дозе 1 мг 1 раз в день максимальная концентрация прукралоприда в плазме крови ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой «концентрация/время» (AUC) были на 26 % и 28 % соответственно, больше, чем у молодых пациентов. Это различие может быть связано с ослаблением функции почек у пожилых людей.

##### *Нарушение функции почек*

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, у больных со слабым (КК 50-79 мл/мин) и умеренно выраженным (КК 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 больных с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 24 мл/мин) концентрация прукалоприда в плазме крови была в 2,3 раза выше, чем у здоровых людей.

#### *Нарушение функции печени*

Около 35 % прукалоприда выводится экстраренально, поэтому нарушение функции печени вряд ли клинически значительно изменит фармакокинетику препарата.

#### *Дети*

После однократного перорального приема прукалоприда в дозе 0,03 мг/кг детьми в возрасте 4-12 лет  $C_{\max}$  препарата была такой же, как после приема препарата взрослыми в дозе 2 мг, а AUC несвязанной фракции препарата была на 30-40 % меньше, чем у взрослых, и не зависела от возраста детей. Средний период полувыведения препарата в терминальной фазе составляет у детей примерно 19 часов (диапазон 11,6 - 26,8 ч).

#### **Показания к применению**

Прукалоприд предназначен для симптоматической терапии хронического запора у женщин, 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**

Применение препарата у больных с тяжелыми и клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (заболеваниями почек, легких, сердечно-сосудистыми, неврологическими, эндокринными заболеваниями, психическими расстройствами, онкологическими заболеваниями, СПИДом) не изучалось. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Прукалоприд у больных с сердечной аритмией или ишемической болезнью сердца в анамнезе.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

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 не рекомендуется применять во время беременности. В период лечения прукалопридом, женщины, способные к деторождению, должны использовать адекватные методы контрацепции.

Прукалоприд выводится с грудным молоком, однако, при применении в терапевтических дозах препарат вряд ли оказывает влияние на новорожденных/грудных детей. Из-за отсутствия данных о применении у кормящих матерей препарат не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

Исследования на животных не выявили какого-либо влияния препарата на фертильность особей мужского и женского пола.

### **Способ применения и дозы**

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи в любое время суток.

*Взрослые:* 2 мг 1 раз в день.

*Пожилые (старше 65 лет):* начинают с 1 мг 1 раз в день, при необходимости, дозу повышают до 2 мг 1 раз в день.

*Дети и подростки:* Прукалоприд не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет.

*Больные с нарушением функции почек:* при тяжелом нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) доза составляет 1 мг 1 раз в день. Для больных со слабым и умеренно выраженным нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

*Больные с нарушением функции печени:* при тяжелом нарушении печени (класс С по Чайлд-Пью) доза составляет 1 мг 1 раз в день. Для больных со слабым и умеренно выраженным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Из-за специфического механизма действия прукалоприда (стимуляция моторики кишечника) увеличение суточной дозы более 2 мг вряд ли приведет к усилению эффекта.

Если прием прукалоприда 1 раз в день в течение 4 недель не дает эффекта, следует повторно обследовать больного и определить целесообразность продолжения лечения.

### **Побочное действие**

Частота развития побочных действий после применения препарата классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: 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  $< 1/10000$ , включая единичные случаи.

*Со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – тремор.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто – сердцебиение.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто – тошнота, диарея, боль в животе; часто – снижение аппетита, рвота, диспепсия, метеоризм, патологические кишечные шумы; нечасто – ректальное кровотечение, анорексия.

*Со стороны мочеполовой системы:* часто – поллакиурия.

*Прочие:* часто – слабость; нечасто – лихорадка, плохое самочувствие.

### **Передозировка**

Симптомы: обусловлены усилением известных побочных эффектов препарата, включая головную боль, тошноту и диарею. Специфического антидота для прукалоприда не существует.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапии. Большая потеря жидкости в результате диареи или рвоты может потребовать коррекции нарушений электролитного баланса.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Данные *in vitro* свидетельствуют о слабой способности прукалоприда к взаимодействию, и в терапевтических концентрациях он вряд ли влияет на осуществляемый ферментами системы цитохрома метаболизм одновременно применяемых препаратов. Хотя прукалоприд может слабо связываться с Р-гликопротеином (Р-ГП), в клинически значимых концентрациях он не тормозит активности (Р-ГП).

Мощный ингибитор СYP3A4 и Р-гликопротеина кетоконазол в дозе 200 мг 2 раза в день увеличивал AUC (площадь под кривой «концентрация-время») прукалоприда примерно на 40 %. Этот эффект слишком мал, чтобы быть клинически значимым, и, скорее всего, связан с подавлением осуществляемого Р-гликопротеином активного транспорта прукалоприда в почках. Такое же взаимодействие, как с кетоконазолом, может наблюдаться и с другими ингибиторами Р-гликопротеинов, например, верапамилом, циклоспорином А и хинидином. Прукалоприд, скорее всего, также транспортируется в почках и другими переносчиками. Теоретически, подавление активности всех переносчиков, участвующих в активной секреции прукалоприда в почках (включая Р-гликопротеин), может увеличивать уровень его системного воздействия на 75 %.

Исследования с участием здоровых добровольцев показали отсутствие клинически значимого влияния прукалоприда на фармакокинетику варфарина, дигоксина, этилового спирта и пароксетина. При одновременном применении прукалоприда и эритромицина концентрация последнего в плазме крови повышается на 30 %. Механизм этого взаимодействия до конца не ясен, но имеющиеся данные указывают на то, что оно, скорее всего, является не результатом прямого действия прукалоприда, а следствием высокой вариабельности фармакокинетики самого эритромицина.

Пробенецид, циметидин, эритромицин и пароксетин в терапевтических дозах не влияли на фармакокинетику прукалоприда.

Взаимодействие с пищей не обнаружено.

### **Особые указания**

Основной путь выведения прукалоприда – через почки. Для больных с тяжелым нарушением функции почек рекомендуемая доза составляет 1 мг.

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).

Нарушение функции печени вряд ли клинически значимо влияет на метаболизм и уровень системного воздействия прукалоприда у людей. Данных о применении препарата у больных со слабым, умеренно выраженным или тяжелым нарушением функции печени нет, поэтому для больных с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется меньшая доза.

Для прукалоприда не было выявлено ни феномена рикошета, ни развития зависимости. Изучение влияния прукалоприда на интервал QT в терапевтических (2 мг) и супратерапевтических (10 мг) дозировках не показало существенных отличий по сравнению с плацебо в отношении значений интервала QT. Частота нежелательных явлений, связанных с интервалом QT, и желудочковых аритмий была низкой и сопоставимой с таковой на фоне приема плацебо.

### **Влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами**

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и обслуживании движущихся механизмов, т.к. возможны головокружение и слабость, особенно в первые дни лечения.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 2 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. По 1, 2, 3, 4, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке 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.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/  
Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей**

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия.

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

Адрес места производства:

Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 103;

Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107.

Тел./факс: (484) 399-38-41, 399-38-42; e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Генеральный директор

ЗАО «ОХФК»



В.С. Пучнин