

МИНЗДРАВ РОССИИ  
 М-003311-050422  
 СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
 ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
 ПРЕПАРАТА

ВЕГАПРАТ®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг, 2 мг

лекарственная форма, дозировка

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

производитель, страна

Изменение № 2

050422

Дата внесения Изменения « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>Фармакологические свойства</b></p> <p><b>Фармакодинамика</b></p> <p>Прукалоприд - это дигидробензофуран-карбоксамид, 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 <i>in vitro</i> наблюдалось только при концентрациях вещества, превышающих его сродство к 5HT<sub>4</sub>-рецепторам по крайней мере в 150 раз.</p>	<p><b>Фармакологические свойства</b></p> <p><b>Фармакодинамика</b></p> <p>Прукалоприд – это дигидробензофуран-карбоксамид, 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 <i>in vitro</i> наблюдалось только при концентрациях вещества, превышающих его сродство к 5HT<sub>4</sub>-рецепторам по крайней мере в 150 раз. У крыс <i>in vivo</i> пружкалоприд в дозах выше 5 мг/кг (в 30-70 раз больше доз, используемых в клинической практике) индуцировал гиперпролактинемию, вызванную антагонистическим действием на рецептор D<sub>2</sub>.          У собак пружкалоприд изменяет характер моторики толстой кишки: стимулирует</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>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 5HT<sub>4</sub>, что свидетельствует о том, что наблюдаемые эффекты проявляются посредством селективного действия на рецепторы 5HT<sub>4</sub>.</p> <p>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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>Фармакокинетика</b></p> <p>Прукалоприд быстро всасывается; после однократного перорального приема дозы 2 мг максимальная концентрация (<math>C_{max}</math>) достигается через 2-3 часа. Абсолютная биодоступность после перорального приема превышает 90 %. приём препарата во время еды не влияет на биодоступность.</p> <p>Прукалоприд распределяется по всему организму, объем распределения в равновесном состоянии составляет 567 л. Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 30 %.</p> <p>Метаболизм препарата в печени человека <i>in vitro</i> протекает медленно, и образуется лишь небольшое количество метаболитов. После перорального приема человеком <math>^{14}C</math>-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.</p> <p>Большая часть перорально принятой дозы</p>	<p>этого механизма действия по сравнению с другими слабительными средствами не оценивалась).</p> <p><b>Фармакокинетика</b></p> <p><i>Всасывание</i></p> <p>Прукалоприд быстро всасывается; после однократного перорального приема дозы 2 мг максимальная концентрация (<math>C_{max}</math>) достигается через 2-3 часа. Абсолютная биодоступность после перорального приема превышает 90 %. приём препарата во время еды не влияет на биодоступность.</p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Объем распределения прукралоприда в равновесном состоянии составляет 567 л. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 30 %.</p> <p><i>Метаболизм</i></p> <p>Прукалоприд выводится в основном в неизменном виде. Метаболизм препарата в печени человека <i>in vitro</i> протекает медленно, с образованием небольшого количества метаболитов. После перорального приема человеком <math>^{14}C</math>-меченного прукралоприда 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.</p> <p>Другими метаболитами, идентифицированными и количественно определенными в моче и кале, были R084536 (образованный путем N-деалкилирования – 3 % от дозы) и</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>активного компонента выводится в неизменном виде (примерно 60 % почками и, по крайней мере, 6 % 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 к 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.</p>	<p>продукты гидроксирования (3 % от дозы) и N-окисления (2 % от дозы). Неизменное действующее вещество составило около 92-94 % от общей радиоактивности плазмы. R107504, R084536, R104065 (образованные путем O-деметилирования) были идентифицированы как второстепенные метаболиты плазмы.</p>
<p><u>Фармакокинетика у отдельных групп пациентов</u></p>	<p><i>Выведение</i></p>
<p><i>Популяционная фармакокинетика</i></p>	<p>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 к 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.</p>
<p><i>Пожилые пациенты</i></p>	<p><u>Особые группы пациентов</u></p>
<p>При приеме препарата пожилыми пациентами в дозе 1 мг 1 раз в день максимальная концентрация прукалоприда в</p>	<p><i>Популяционная фармакокинетика</i></p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>плазме крови (<math>C_{max}</math>) 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.</p>	<p>Популяционный анализ фармакокинетики показал, что общий клиренс прукалоприда коррелирует с клиренсом креатинина и не зависит от возраста, веса тела, пола или расы пациентов.</p>
<p><i>Нарушение функции почек</i></p>	<p><i>Пациенты пожилого возраста</i></p>
<p>По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, у пациентов 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.</p>	<p>При приеме препарата пожилыми пациентами в дозе 1 мг 1 раз в день <math>C_{max}</math> 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.</p>
<p><i>Нарушение функции печени</i></p>	<p><i>Нарушение функции почек</i></p>
<p>Около 35 % прукалоприда выводится экстраренально, поэтому нарушение функции печени вряд ли клинически значимо изменит фармакокинетику препарата.</p>	<p>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 &lt; 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").</p>
<p><i>Дети</i></p>	<p><i>Нарушение функции печени</i></p>
<p>После однократного перорального приема прукалоприда в дозе 0,03 мг/кг детьми в возрасте 4-12 лет <math>C_{max}</math> 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</p>	<p>Около 35 % прукалоприда выводится экстраренально. В небольшом фармакокинетическом исследовании <math>C_{max}</math> и</p>

Старая редакция	Новая редакция
примерно 19 часов (диапазон 11,6 - 26,8 ч).	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»).
<p><b>Показания к применению</b></p> <p>Прукалоприд предназначен для симптоматической терапии хронического запора у женщин, у которых слабительные средства не обеспечили достаточного эффекта в устранении симптомов.</p>	<p><b>Показания к применению</b></p> <p>Прукалоприд предназначен для симптоматической терапии хронического запора у взрослых людей, у которых слабительные средства не обеспечили достаточного эффекта в устранении симптомов.</p>
<p><b>С осторожностью</b></p> <p>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.</p>	<p><b>С осторожностью</b></p> <p>Данные о пациентах с тяжелыми и клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (заболеваниями почек, 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.</p>
<p><b>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</b></p> <p>Опыт применения прукалоприда во время беременности ограничен. В клинических исследованиях зарегистрированы случаи</p>	<p><b>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</b></p> <p><i>Женщины с детородным потенциалом</i> Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>контрацепции во время лечения прукалопридом.</p> <p><i>Беременность</i></p> <p>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.</p> <p>Препарат Вегапрат® не рекомендуется применять во время беременности и у женщин, способных к деторождению, не использующих контрацепцию.</p> <p><i>Период грудного вскармливания</i></p> <p>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.</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p><i>Фертильность</i></p> <p>Исследования на животных показывают, что применение препарата не влияет на мужскую или женскую фертильность.</p>
<p><b>Способ применения и дозы</b></p> <p>Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи в любое время суток.</p> <p><i>Взрослые:</i> 2 мг 1 раз в день</p> <p><i>Пожилые (старше 65 лет):</i> начинают с 1 мг 1 раз в день, при необходимости, дозу повышают до 2 мг 1 раз в день.</p> <p><i>Дети и подростки:</i> Прукалоприд не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет.</p> <p><i>Больные с нарушением функции почек:</i> 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.</p> <p><i>Больные с нарушением функции печени:</i> 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.</p> <p>Из-за специфического механизма действия прукралоприда (стимуляция моторики кишечника) увеличение суточной дозы более 2 мг вряд ли приведет к усилению эффекта. Если прием прукралоприда 1 раз в день в течение 4 недель не дает эффекта, следует</p>	<p><b>Способ применения и дозы</b></p> <p><u>Режим дозирования</u></p> <p><i>Взрослые:</i> 2 мг 1 раз в день, независимо от приема пищи, в любое время суток.</p> <p>Из-за особого механизма действия прукралоприда (стимуляция пропульсивной перистальтики) превышение суточной дозы 2 мг вряд ли приведет к усилению эффекта. Если прием прукралоприда 1 раз в день не эффективен после 4 недель лечения, пациента следует повторно обследовать и пересмотреть целесообразность продолжения лечения. Эффективность прукралоприда 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.</p> <p><u>Особые группы пациентов</u></p> <p><i>Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет):</i> начинают лечение с дозы 1 мг 1 раз в день, при необходимости дозу повышают до 2 мг 1 раз в день.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек:</i> при тяжелом нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее</p>

Старая редакция	Новая редакция
повторно обследовать больного и определить целесообразность продолжения лечения.	<p>30 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup>) доза составляет 1 мг 1 раз в день. Для пациентов со слабым и умеренно выраженным нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции печени:</i> 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.</p> <p><i>Пациенты детского возраста:</i> Вегапрат® не рекомендуется применять у детей и подростков моложе 18 лет.</p> <p><u>Способ применения</u></p> <p>Для приема внутрь.</p>
<p><b>Побочное действие</b></p> <p>Частота развития побочных действий после применения препарата классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто &gt;1/10; часто &gt;1/100, &lt;1/10; нечасто &gt; 1/1000, &lt; 1/100; редко &gt; 1/10000, &lt;1/1000; очень редко &lt; 1/10000, включал единичные случаи.</p> <p><i>Со стороны нервной системы:</i> очень часто - головная боль; часто - головокружение; нечасто - тремор.</p> <p><i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> нечасто - сердцебиение.</p> <p><i>Со стороны пищеварительной системы:</i> очень часто - тошнота, диарея, боль в животе;</p>	<p><b>Побочное действие</b></p> <p>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 %)).</p> <p>Нежелательные реакции развивались преимущественно в начале лечения и обычно исчезали через несколько дней, не требуя отмены лечения. Другие нежелательные реакции наблюдались эпизодически.</p> <p>Большинство неблагоприятных нежелательных реакций были слабой или</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>часто - снижение аппетита, рвота, диспепсия, метеоризм, патологические кишечные шумы; нечасто - ректальное кровотечение, анорексия.</p> <p><i>Со стороны мочеполовой системы:</i> часто - поллакиурия.</p> <p><i>Прочие:</i> часто - слабость; нечасто - лихорадка, плохое самочувствие.</p>	<p>средней степени тяжести.</p> <p>Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы в контролируемых клинических исследованиях при рекомендуемой дозе 2 мг с частотой, соответствующей следующей классификации: очень часто (&gt; 1 / 10), часто (&gt; 1 / 100 до &lt; 1 / 10), нечасто (&gt; 1 / 1000 до &lt; 1 / 100), редко (от &gt; 1 / 10 000 до &lt; 1 / 1 000), очень редко (&lt; 1 / 10 000) и с неизвестной частотой (не может быть оценена на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.</p> <p><i>Нарушения метаболизма и питания:</i> часто – пониженный аппетит.</p> <p><i>Со стороны центральной нервной системы:</i> очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – тремор, мигрень.</p> <p><i>Нарушения со стороны сердца:</i> нечасто – учащенное сердцебиение.</p> <p><i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:</i> нечасто – вертиго.</p> <p><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> очень часто – тошнота, диарея, боль в животе; часто – рвота, диспепсия, метеоризм, патологические кишечные шумы; нечасто – ректальное кровотечение.</p> <p><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> часто – поллакиурия.</p> <p><i>Общие нарушения и реакции в месте</i></p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p><i>введения:</i> часто – слабость; нечасто – лихорадка, плохое самочувствие.</p> <p><u>Описание отдельных нежелательных реакций</u></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>При возникновении какие-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.</p>
<p><b>Передозировка</b></p> <p>Симптомы: обусловлены усилением известных побочных эффектов препарата,</p>	<p><b>Передозировка</b></p> <p>Исследование с участием здоровых добровольцев показало, что прукалоприд</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>включая головную боль, тошноту и диарею. Специфического антидота для прукалоприда не существует.</p> <p>Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапии. Большая потеря жидкости в результате диареи или рвоты может потребовать коррекции нарушений электролитного баланса.</p>	<p>хорошо переносится при повышении дозы до 20 мг 1 раз в день (в 10 раз больше рекомендуемой терапевтической дозы).</p> <p>Передозировка может привести к симптомам, обусловленным усилением известных фармакодинамических эффектов прукалоприда, включая головную боль, тошноту и диарею. Специфического антидота для препарата Вегепрат® 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.</p>
<p><b>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</b></p> <p>Данные <i>in vitro</i> 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).</p> <p>Мощный ингибитор CYP3A4 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,</p>	<p><b>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</b></p> <p>Прукалоприд имеет низкий потенциал фармакокинетического взаимодействия. Он в большей степени выводится в неизменном виде с мочой (примерно 60 % дозы), а его метаболизм - очень медленный.</p> <p>В исследованиях <i>in vitro</i> на микросомах печени человека прукалоприд в терапевтически значимых концентрациях не подавлял специфическую активность цитохрома P<sub>450</sub>.</p> <p>Хотя прукалоприд может быть слабым субстратом для гликопротеина Р, он не является его ингибитором в клинически значимых концентрациях.</p> <p><i>Влияние прукалоприда на фармакокинетику других лекарственных средств</i></p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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 %.</p> <p>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, по имеющиеся данные указывают на то, что оно, скорее всего, является не результатом прямого действия прукалоприда, а следствием высокой вариабельности фармакокинетики самого эритромицина.</p> <p>Пробенецид, циметидин, эритромицин и пароксетин в терапевтических дозах не влияли на фармакокинетику прукалоприда.</p>	<p>При одновременном применении прукалоприда было обнаружено 30 %-ное увеличение концентрации эритромицина в плазме крови. Механизм этого взаимодействия не ясен.</p> <p>Прукалоприд не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетику варфарина, дигоксина, этанола, пароксетина или пероральных контрацептивов.</p> <p><i>Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику прукалоприда</i></p> <p>Кетоконазол в дозе 200 мг 2 раза в день (мощный ингибитор СYP<sub>3A4</sub> и гликопротеина Р) увеличивал системное воздействие прукалоприда примерно на 40 % (эффект слишком мал, чтобы быть клинически значимым). Аналогичного взаимодействия можно ожидать с другими мощными ингибиторами гликопротеина Р, такими как верапамил, циклоспорин и хинидин.</p> <p>Терапевтические дозы пробенецида, циметидина, эритромицина и пароксетина не влияли на фармакокинетику прукалоприда.</p>

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с пищей не обнаружено.	
<p><b>Особые указания</b></p> <p>Основной путь выведения прукалоприда - через почки. Для больных с тяжелым нарушением функции почек рекомендуемая доза составляет 1 мг.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p><b>Особые указания</b></p> <p>Основной путь выведения прукалоприда - через почки. Для больных с тяжелым нарушением функции почек рекомендуемая доза составляет 1 мг мг (см. раздел "Способ применения и дозы").</p> <p>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).</p> <p>Следует соблюдать осторожность при назначении Вегапрата® пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) из-за ограниченных данных применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.</p> <p>В связи с ограниченной информацией о безопасности и эффективности применения Вегапрата® 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).</p> <p>В клинических исследованиях и по данным пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях самоубийств,</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>желудочковых аритмий была низкой и сопоставимой с таковой на фоне приема плацебо.</p>	<p>суицидальных попытках и суицидальных мыслях. Причинно-следственная связь между лечением пруклопридом и повышенным риском суицидальных мыслей и поведения не установлена.</p> <p>За всеми пациентами, получающими Вегапрат<sup>®</sup>, 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.</p>
<p><b>Влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами</b></p> <p>Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и обслуживании движущихся механизмов, т.к. возможны головокружение и слабость, особенно в первые дни лечения.</p>	<p><b>Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами</b></p> <p>Вегапрат<sup>®</sup> 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»).</p>

Представитель ЗАО «ОХФК»



С.В. Мейер