

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ФРАКТАЛ**  
**(FRAKTAL)**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна та хімічна назви:** tegaserod; 5-HT<sub>4</sub> рецептор 3- (5- метоксі -1 Н-індол-3-ул-метілен)-N-фентілкарбазімідаміде гідрогена малеат;

**основні фізико-хімічні властивості:** круглі, плоскі не покриті таблетки жовтого кольору, з насічкою з одного боку;

**склад:** 1 таблетка містить тегасероду (у вигляді тегасероду гідромалеату) 6 мг;

**допоміжні речовини:** кремнію діоксид колоїдний, тальк очищений, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, барвник хіноліновий жовтий (E 104).

**Форма випуску.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту. Препарати, що діють на серотонінові рецептори. Код АТС А03А Е02.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Тегасерод має високу спорідненість з 5-HT<sub>4</sub>-рецепторами людини, але не має істотної спорідненості з 5-HT<sub>3</sub>- і дофаміновими рецепторами. Має помірну спорідненість з 5-HT<sub>1</sub>-рецепторами. За рахунок агонізму щодо 5-HT<sub>4</sub>-рецепторів нейронів ініціює вивільнення з нервових закінчень аферентних нейронів пептиду, зв'язаного з геном кальцитоніну, що є нейротрансмітером. Активація 5-HT<sub>4</sub>-рецепторів шлунково-кишкового тракту стимулює перистальтичний рефлекс і кишкову секрецію, одночасно пригнічуючи вісцеральну чутливість. Дослідження *in vivo* показали, що тегасерод підсилює базальну моторику і нормалізує ослаблену моторику усього шлунково-кишкового тракту. Дослідження також показали, що тегасерод знижує вісцеральну чутливість товстої кишки до розтягнення у тварин.

**Фармакокінетика.** Максимальна концентрація в крові досягається через 1 годину після перорального прийому. Абсолютна біодоступність тегасероду при призначенні натще становить приблизно 10 %. У діапазоні доз від 2 до 12 мг при прийомі двічі на добу протягом 5 днів фармакокінетичні параметри пропорційні дозі. Не відзначалося клінічно значимої кумуляції тегасероду в плазмі при призначенні в дозі 6 мг 2 рази на добу протягом 5 днів.

При призначенні з їжею біодоступність тегасероду знижується на 40 - 65 %, а максимальна концентрація - приблизно на 20 - 40 %. Можливе зниження концентрації у плазмі крові при призначенні тегасероду в проміжку часу від 30 хв, до їди до 2,5 години після їди. Максимальний час подовжується з 1 до 2 годин при прийомі тегасероду після їди, але знижується до 0,7 години при прийомі за 30 хв до їди.

Тегасерод на 98 % зв'язується з білками плазми, переважно з кислим 1-альфа-глікопротеїном. Метаболізується двома шляхами. Перший - пресистемний гідроліз у шлунку (каталізується кислотою) з наступним окисненням і кон'югацією з утворенням основного метаболіту тегасероду - глюкуроніду 5-метоксііндол-3-карбонової кислоти. Основний метаболіт має низьку (може не враховуватись) спорідненість з 5-HT<sub>4</sub>-рецепторами *in vitro*. У людини системний вплив тегасероду не змінювався при нейтральних показниках рН шлунка. Другий шлях метаболізму тегасероду - пряма глюкуронідація з утворенням трьох ізомерних N-глюкуронідів. Приблизно 2/3 тегасероду виділяється в незміненому стані через ШКТ, 1/3 - із сечею, переважно у вигляді основного метаболіту.

Фармакокінетика тегасероду у хворих з синдромом подразненого кишечника порівнянна з фармакокінетикою у здорових добровольців.

Не спостерігалось змін фармакокінетики тегасероду у пацієнтів з нирковою недостатністю, які

лікуються за допомогою гемодіалізу (кліренс креатиніну 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Максимальна концентрація і AUC (площа під фармакокінетичною кривою) основного, фармакологічно неактивного метаболіту тегасероду - глюкуроніду 5-метоксііндол-3-карбонової кислоти, зростають у 2 і 10 разів відповідно у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями. Пацієнти з легкою і помірною нирковою недостатністю не потребують зміни дозування тегасероду.

Порушення функції печінки. У пацієнтів з легкою формою печінкової недостатності середня AUC була на 31 % вище і максимальна концентрація на 16 % вище у порівняно з такими ж параметрами здорових добровольців.

При легкій формі печінкової недостатності зміни дозування непотрібні, однак слід з обережністю призначати тегасерод пацієнтам цієї групи. При наявності помірної і тяжкої недостатності печінки застосовувати тегасерод не рекомендується через відсутність даних клінічних досліджень.

Літнім пацієнтам змінювати дозування тегасероду непотрібно.

#### **Показання для застосування.**

- Синдром подразненого кишечника, основним проявом якого є запори;
- хронічні запори.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Дорослі приймають по 1 таблетці (6 мг) внутрішньо, безпосередньо перед прийомом їди, 2 рази на добу протягом 4 - 6 тижнів. Запивають водою.

Пацієнтам, у яких лікування було ефективним протягом 4 - 6 тижнів, можна рекомендувати додатковий 4 - 6-тижневий курс.

#### **Побічна дія.**

*З боку системи травлення:* діарея, біль у черевній порожнині, нудота, метеоризм, синдром подразненого кишечника з проносами, тенезми, підвищення апетиту, відрижка, підвищення АСАТ та АЛАТ, КФК, білірубінемія, загострення холециститу, апендицит, часткова кишкова непрохідність.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, мігрень, порушення сну, депресія.

*З боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпотензія, стенокардія, аритмія, блокада ніжок пучка Гіса, суправентрикулярна тахікардія.

*З боку респіраторної системи:* астматичні напади.

*З боку сечостатевої системи:* альбумінурія, прискорене сечовипускання, поліурія, біль у ділянці нирок, кіста яєчника, загроза переривання вагітності, менорагія.

*З боку шкірних покривів:* свербіж, підвищене потовиділення, гіперемія шкіри, набряки обличчя.

*Інші:* біль у ногах, спині, судоми в м'язах ніг, артропатія, підвищення ризику розвитку неопластичних процесів молочної залози.

#### **Протипоказання.**

Дитячий вік до 18 років. Тегасероду малеат протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, з помірною або тяжкою печінковою недостатністю, кишковою непрохідністю в анамнезі, з клінічно вираженими захворюваннями жовчного міхура, при підозрі на порушення функції сфінктера Одді, зі спайковою хворобою, зі встановленою або ймовірною гіперчутливістю до діючої речовини або допоміжних речовин препарату.

#### **Передозування.**

Симптоми передозування: діарея, головний біль, біль у животі, здуття живота, нудота і блювання. У випадку передозування рекомендується промити шлунок, провести симптоматичне лікування і відповідну підтримуючу терапію.

#### **Особливості застосування.**

Безпека й ефективність застосування тегасероду малеату у дітей не встановлені.

Не рекомендується призначати тегасерод пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

*Вагітність та годування груддю.* Безпека застосування в період вагітності не встановлена. Вагітним жінкам препарат слід призначати тільки у випадку, коли очікувана користь для лікування матері перевищує можливий ризик для плоду. Період годування груддю. Немає даних щодо екскреції

тегасероду в жіноче молоко, тому рекомендується на період прийому тегасероду припинити годування груддю.

*Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.* У зв'язку з можливістю запаморочення, керувати автомобілем і працювати з механічними пристроями потрібно з обережністю. Фрактал не призначають пацієнтам з наявною або частою діареєю. У пацієнтів з наявним болем у животі, що підсилюється, прийом препарату необхідно терміново припинити. Також пацієнти повинні бути поінформовані про можливість виникнення діареї під час лікування. У більшості пацієнтів, які одержували тегасерод, епізоди діареї були одиничними. У більшості випадків діарея мала місце в перший тиждень лікування і звичайно припинялася при продовженні терапії. Якщо у пацієнта в даний момент є діарея або він схильний до її появи, то не слід починати лікування тегасеродом. Слід проконсультуватися з лікарем у разі виникнення або посилення болю у животі, тяжкої діареї або діареї, що супроводжується сильними спазмами, болем у животі, запамороченням.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

Дані досліджень лікарської взаємодії *in vitro* показали відсутність у тегасероду пригнічувального впливу на ізоферменти CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 і CYP3A4 системи цитохрому P<sub>450</sub>, але не виключається пригнічувальний ефект на CYP1A2 і CYP2D6. Проте *in vivo* не спостерігалось клінічно значимої лікарської взаємодії тегасероду з декстрометорфаном (модельний субстрат CYP2D6) і теофіліном (модельний субстрат CYP1A2). Не відзначалося впливу на фармакокінетику дигоксину, пероральних контрацептивів і варфарину. Основний метаболіт тегасероду малеату в організмі - глюкуронід 5-метоксііндол-3-карбонової кислоти - не впливає на активність ізоферментів системи цитохрому P<sub>450</sub> у дослідженнях *in vitro*. Одночасне призначення тегасероду і декстрометорфану не змінює фармакокінетику жодного з цих речовин у клінічно значимій мірі. При призначенні тегасероду одночасно з декстрометорфаном не потрібно змінювати дозу цих речовин. Ймовірно, що тегасерод не буде змінювати фармакокінетику лікарських речовин, що метаболізуються за допомогою CYP2D6 (наприклад, флуоксетин, омепразол, каптоприл). Одночасне призначення тегасероду та теофіліну не впливає на фармакокінетику теофіліну, тому корегування дози теофіліну не потрібно. Таким чином, не очікується, які тегасерод змінює фармакокінетику лікарських речовин, що метаболізуються через CYP1A2 (наприклад, естрадіол, омепразол). Призначення тегасероду знижує C<sub>max</sub> і експозицію дигоксину приблизно на 15 %. Це зниження біодоступності не розглядається як клінічно значиме. Малоімовірно, що при одночасному призначенні тегасероду і дигоксину буде потрібно коригувати дозу дигоксину. Дослідження фармакокінетичної і фармакодинамічної взаємодії з варфарином показали відсутність впливу тегасероду на параметри варфарину при одночасному призначенні. Не потрібно коригувати дозу варфарину при одночасному призначенні з тегасеродом. Одночасне призначення тегасероду не впливає на фармакокінетику етинілестрадіолу при його рівноважній концентрації і знижує пік концентрації та експозицію лівоноргестрелу на 8 %. Тегасерод не підвищує ризик овуляції у жінок, які приймають пероральні контрацептиви. При одночасному призначенні тегасероду немає потреби міняти схему прийому пероральних контрацептивів.

#### **Умови та термін зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у сухому та недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 2 роки.

#### **Умови відпуску.**

рецептом.

За

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру, в коробці.

**Виробник.** Юнімакс Лабораторіес, Індія.

**Заявник.** Мілі Хелскер Лімітед, Великобританія.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Хай Пойнт  
Томас Стріт  
Тонгон Сомерсет TA2 6НВ.