

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZELMAC[®] tabl. 6 mg

ЗЕЛМАК[®] табл. 6 mg

INN: tegaserod

Автор(и): A. Keller, D. Scossa

Дата на последна
редакция на теста: 26 май 2004 г.

Брой страници: 9



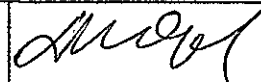
1. Име на лекарствения продукт

ZELMAC таблетки от 6 mg.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №

693/28.03.06



2. Количествен и качествен състав

Една таблетка съдържа 6 mg tegaserod (под формата на hydrogen maleate). За помощните вещества, вж. раздел 6.1. Списък на помощните вещества.

3. Лекарствена форма

Таблетки

Кръгли, плоски, със скосени ръбове, безелникави, с леко грапава повърхност, с обозначение "EH" от едната страна и "NVR" - от другата.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

За лечение на коремни болки и дискомфорт, подуване, нарушена чревна функция при болни със синдром на лесно дразнимото дебело черво, чиито главни симптоми са болка/дискомфорт и запек.

4.2. Приложение и дозировка

Препоръчваната доза ZELMAC е една таблетка от 6 mg два пъти дневно. ZELMAC се приема през устата преди хранене в продължение на не повече от 12 седмици.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага промяна на дозата при възрастни пациенти.

Деца

Безопасността и ефикасността в детската възраст не са проучени. Ето защо не се препоръчва употреба при тази популация пациенти.

Пациенти с чернодробни увреждания

Не се налага промяна на дозата при болни с леко нарушение на чернодробната функция. Все пак се препоръчва повишено внимание при употреба на tegaserod при тази популация пациенти.

Въпреки, че лекото до умерено увреждане на чернодробната функция не повлиява значително фармакокинетиката на tegaserod, влошаване на чернодробната функция (за което индикатори са понижението на серумния албумин и повишението на дихидрокси-/трихидрокси жлъчните киселини) може да доведе до повишена експозиция на tegaserod (вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

Не е достатъчно проучено действието на ZELMAC при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане, поради тази причина не се препоръчва употребата му при тези пациенти (вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).



Пациенти с бъбречни увреждания

Не се налага промяна на дозата при болни с леко до умерено бъбречно нарушение. Tegaserod не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

4.3. Противопоказания

Алергични реакции към tegaserod или към някое от помощните вещества.

Тежко или умерено чернодробно нарушение.

Тежко бъбречно нарушение.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не трябва да се започва терапия със ZELMAC при пациенти, които в момента или често имат диария.

Пациентите, които имат тежка диария при употреба на ZELMAC (вж. раздел 4.8 Нежелани реакции) трябва да бъдат насочени за консултация с техния лекар.

Лечението със ZELMAC трябва да се преустанови незабавно при пациенти, при които се появи хипертония или синкоп (вж. раздел 4.8 Нежелани реакции).

ZELMAC съдържа лактоза. Поради тази причина пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, тежък лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими лекарствени взаимодействия или реакции, при едновременната употреба на tegaserod с други лекарства, по време на клиничната програма на tegaserod.

Като се имат предвид известните в момента данни, не се налага промяна на дозата в при едновременна употреба на ZELMAC с други лекарства.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Данните от малък брой (n=15) наблюдавани бременности показват липса на нежелани ефекти на tegaserod върху бременността или здравето на плода и новороденото. До момента, няма други епидемиологично значими данни. Проучванията при животни не показват увреждащ директен или индиректен ефект по отношение на бременността, ембрио-феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност). Поради малкия опит при хората, използването на ZELMAC по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене



Tegaserod се екскретира в млякото на кърмещите плъхове, с висока стойност на съотношението кърма/плазма. Вероятно ZELMAC се екскретира и в човешката кърма, и следователно не трябва да се предписва на жени, които кърмят.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани реакции

В плацебо-контролирани проучвания на 2198 пациента, лекувани с tegaserod в продължение на 12 седмици, се отбелязва честота на нежеланите реакции в групата на лекуваните с tegaserod, подобна с тази в групата на плацебо, с изключение на диарията.

При клиничните проучвания диарията се докладва като нежелана реакция в 11,7% от пациентите, лекувани с tegaserod, докато съответната цифра за плацебо-групата е 5,4%. Дори в подгрупата на пациентите с повече от 3 дефекации дневно или редки/воднисти изпражнения до 25% над изходното ниво, се съобщава за малко по-висока честота на диарията като нежелана реакция от лечението. В повечето случаи диарията се появява след започване на терапията (средно 9 дни), преходна е (средна продължителност 2 дни), най-често се наблюдава като единствен епизод през 12-седмичния период на лечение и претърпява обратно развитие при продължаване на лечението. Честотата на изключване от клиничните проучвания поради диария е ниска (1,6% в групата на лекуваните с tegaserod и 0,5% в плацебо-групата).

В хода на клинични проучвания, малък брой пациенти (0.04%) са имали клинично значима диария включително хоспитализация, хиповолемиа, хипотония и необходимост от интравенозни вливания. Диарията може да бъде фармакологичният отговор на лечението със ZELMAC.

Честотата на повечето други нежелани реакции, възникващи в хода на клинични проучвания, е била подобна при пациентите на tegaserod и на плацебо. Те включват оплаквания от страна на стомашно-чревния тракт (напр. коремни болки, гадене, флатуленция), главоболие, замаяност, болки в гърба и грипоподобни симптоми.

Данни, натрупани след разрешаването за употреба

Спонтанните доклади за нежелани реакции, възникнали след употреба на ZELMAC включват много редки случаи на хипокалиемия в резултат от диария, много редки случаи на исхемичен колит и следните реакции на свръхчувствителност: редки случаи на обрив, уртикария и пруритус и много редки случаи на сериозни алергични реакции тип 1.

Не е установена причинно-следствена връзка между случаите на исхемичен колит и ZELMAC.

4.9. Предозиране



Признаци и симптоми

Няма данни за остро отравяне с tegaserod. На базата на данните получени от доброволци, приели еднократна перорална доза, еквивалентна на 116 mg tegaserod, признаците и симптомите на свръхдоза може да включват диария, главоболие, интермитиращи коремни болки, ортостатична хипотония.

Лечение

Tegaserod не може да бъде елиминиран чрез диализа поради големия обем на разпределение и високата степен на свързване с плазмените протеини. В случай на предозиране трябва да се приложат съответните симптоматични и поддържащи мерки.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: частичен агонист на 5-HT₄ (серотонин тип-4) рецептор; АТС код: A03A E02.

Клиничните проучвания показват, че при пациентите, страдащи от синдром на лесно дразнимото дебело черво са изменени както моторните, така и сензорните функции на червото. Механизмът на действие на tegaserod се състои в стимулиране на перисталтичния рефлекс на червата и интестиналната секреция, както и инхибиране на висцералната сетивност по пътя на активиране на серотониновите тип 4 (5-HT₄) рецептори на гастроинтестиналния тракт. Tegaserod се свързва с висок афинитет към човешките 5-HT₄ рецептори, докато същото не се отбелязва за 5-HT₃ или доламиновите рецептори. Tegaserod действа като парциален агонист на невроналните 5-HT₄ рецептори, като отключва освобождаването на следващите невротрансмитери, като генно-свързания калцитонин-пептид от сензорните неврони. В гастроинтестиналния тракт на човека са били открити мРНК-и на 4-HT₄ рецептора. Изследванията *in vivo* са показали, че tegaserod стимулира базалната моторна активност и нормализира нарушения мотилитет на целия гастроинтестинален тракт. Като освен това проучванията показват, че при животните лекарството модерира висцералната чувствителност по време на разтягане на колоректалната област. При животински модел на констипация, tegaserod нормализира честотата и качеството на дефекациите и омекотява консистенцията на изпражненията.

В клиничните фармакологични проучвания tegaserod проявява стимулиращ чревната моторика ефект, в целия гастроинтестинален тракт. При здрави доброволци приложеният tegaserod - или като венозна инфузия в доза от 0,6 mg, или като перорална доза от 6 mg - значително намалява стомашното лаг-време, ускорява стомашното изпразване, намалява времето за преминаване на съдържимо както през тънките, така и през дебелото черво в сравнение с плацебо. Tegaserod показва и значителен ефект по отношение намаляването на броя на постпрандиалните рефлуксни епизоди и излагане на хранопровода на действието на солната киселина при пациенти с рефлуксна болест. При пациентите със синдром на лесно дразнимото дебело черво, tegaserod намалява времето за пасаж през тънкото черво и улеснява преминаването през дебелото черво. Tegaserod значително подобрява консистенцията на изпражненията и увеличава броя на дефекациите; тези ефекти са най-добре изразени през първия ден от лечението и персистират през целия 12-седмичен период на лечение на пациентите със синдром на лесно дразнимото дебело черво. Клиничните фармакологични данни предполагат включване на локални механизми във



фармакодинамичните ефекти на tegaserod, което съвпада с предклиничните наблюдения.

Клиничните проучвания показват, че ZELMAC облекчава коремните болки и дискомфорт, подуването на корема и нарушената чревна функция на пациентите със синдром на лесно дразнимото дебело черво, които определят коремните болки/дискомфорт и запек, като техни основни симптоми. В две мултицентрични, двойно-слепи и плацебо-контролирани проучвания са изследвани 1680 пациенти с най-малко 3-месечна анамнеза за симптоми на синдром на лесно дразнимото дебело черво, включваща коремни болки и нарушена чревна функция. При всички пациенти нарушената чревна функция се характеризира с два до три епизода на запек за най-малко 25% от времето, особено при <3 дефекации/седмично, твърди или под формата на бучки изпражнения, или значително напрежение по време на дефекация. В допълнение към тези симптоми, 36% от болните са имали поне едно от следващите оплаквания за поне 25% от времето: повече от три дефекации дневно, редки до воднисти изпражнения, неудържим позив за дефекация. След 4-седмичен свободен от плацебо начален период следва 12-седмично лечение. Пациентите оценяват ефекта от лечението всяка седмица, използвайки скалата за обща оценка (COO) на облекчението, която включва самочувствие за добро здраве, симптоми на коремна болка и дискомфорт, нарушена чревна функция. Лечението със ZELMAC се свързва със значително подобрене на COO на облекчението. Това се подкрепя от няколко други критерии за ефикасност, отнасящи се до синдрома на лесно дразнимото дебело черво, а именно намаление на коремните болки/дискомфорт, намаление броя на дните със значително коремно подуване, увеличение броя на дефекациите, подобрене консистенцията на изпражненията, намаление броя на дните без дефекация.

Началото на действие на лекарствения продукт, оценено според COO на облекчението, е наблюдавано не по-рано от първата седмица след започване на лечението, и е поддържано през целия 12-седмичен курс на лечение. Върху ефективността на tegaserod не са оказали влияние тежестта на симптоматиката, използването на трициклични антидепресанти или селективни инхибитори на обратния транспорт на серотонин, нито дневният прием на фибри.

Tegaserod не е оказал ефект върху QT-интервала в сравнение с плацебо. Това съвпада с предклиничните резултати.

В отворено, 12-месечно проучване 579 болни са лекувани с tegaserod, 53% от тях са завършили проучването. 59% от болните, с клиничен отговор на третия месец, все още са отговаряли на лечението след 12-месечния курс. Профилът на безопасност и поносимост е бил еднакъв с наблюдавания по време на фаза 3 от плацебо-контролираните проучвания.

5.2. Фармакокинетични свойства

Tegaserod се абсорбира бързо след перорален прием; максималната плазмена концентрация се достига след около 1 час. При условия на глад абсолютната бионаличност е приблизително 10%. Храната редуцира бионаличността на tegaserod с около 40-65%, както и максималната концентрация - с около 20-40%.

Tegaserod се свързва приблизително 98% с плазмените протеини, главно с α_1 -кисел гликопротеин. След интравенозно прилагане се разпределя главно в тъканите, като обемът на разпределение в steady state е 368 ± 223 l.



Метаболизмът на Tegaserod се извършва по два главни пътя. Първият включва пресистемна киселинно катализирана хидролиза в стомаха, последвана от окисление и конюгиране, в резултат на които се получава основният метаболит на Tegaserod - 5-метил-индол-3-карбокси кисел глюкуронид. Главният метаболит има пренебрежимо малък афинитет към 5-HT₄ рецепторите. При човека не се забелязва статистически значима промяна в системната експозиция на tegaserod към неутрални стойности на стомашната киселинност. Вторият път на метаболизъм е директно глюкорониране, в резултат на което се генерират три изомерни N - глюкуронида.

In vitro tegaserod не показва инхибиране на цитохром P450, изоензимите CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 и CYP3A4, докато инхибирането на CYP1A2 и CYP2D6 не може да се изключи със сигурност, ето защо последното е проучено и *in vivo*. Главният метаболит при човека не инхибира активността на нито един от горните изоензими на цитохром P450.

Плазменият клирънс на tegaserod е 77 ± 15 L/h, при крайно време на полуживот ($T_{1/2}$) 11 ± 5 h след интравенозно приложение. Приблизително две трети от перорално приетата доза се екскретира непроменена в изпражненията, като останалата 1/3 се екскретира чрез урината под формата на главния метаболит.

Фармакокинетиката на tegaserod е пропорционална в интервала между 2 и 12 mg дадени два пъти дневно в продължение на 5 дни, без да се наблюдава кумулиране на tegaserod в плазмата.

Фармакокинетиката на tegaserod при болните със синдром на лесно дразнимото дебело черво е подобна на тази при здравите доброволци.

Особени групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетичните особености на tegaserod са подобни при мъже в напреднала възраст и млади мъже, докато средната AUC и максималната плазмена концентрация са със съответно 40% и 22% по-високи при жените в напреднала възраст, отколкото при младите жени, но все пак в областта на променливост, наблюдавана при здравите доброволци.

Чернодробно нарушение

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (чернодробна цироза) средната AUC е с 43% по-висока, а максималната концентрация - с 18%. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с лека степен на увреждане, все пак е необходимо повишено внимание при употребата на tegaserod при тази популация пациенти. Въпреки, че лекото до умерено увреждане не променя значително фармакокинетиката на tegaserod, влошаване на чернодробната функция (за която индикатори са понижението на серумния албумин и повишението на дихидрокси/трихидрокси жлъчните киселини) може да доведе до повишена експозиция на tegaserod.

Tegaserod не е достатъчно проучен при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане и поради тази причина не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Бъбречно нарушение

Не са наблюдавани промени във фармакокинетиката на tegaserod при болни с тежко бъбречно увреждане, налагащо хемодиализа (клирънс на креатинина под 15 ml/min/1,73 m²).



Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно нарушение. Tegaserod не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно нарушение поради десетократното увеличение на AUC на основния метаболит M29.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Различните предклинични проучвания за безопасност, проведени върху няколко животински вида, не показват данни за системна или таргетна органна токсичност. Предклинични токсични ефекти са били наблюдавани само при експозиция, значително превишаваща максималната за човека, което е без значение от клинична гледна точка.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Zelmac таблетки 6 mg: lactose monohydrate, crospovidone, glyceroldibehenate/glyceryl behenate, hypromellose, colloidal anhydrous silica/colloidal silicon dioxide.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални мерки при съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка. Съхранявайте при температура под 30°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PE/PVDC или PVC.

6.6. Инструкции при използване

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Switzerland



8. Представител на притежателя на разрешението за употреба в България

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София
сграда 11А, ет. 1,
Младост 4, София 1715
Тел: 02/976 98 28
Факс: 02/976 98 29

9. Дата на първото разрешение за употреба в България

21.08.2003 г.

10. Дата на последната редакция на текста

26.05.2004 г.

11. Регистрационен номер

20030581

