ЛП-№(000208)-(РГ-RU) от 28.11.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Воцинти, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Воцинти, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вонопразан
Воцинти, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 13,36 мг вонопразана фумарата эквивалентно10 мг вонопразана.
Воцинти, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 26,72 мг вонопразана фумарата, эквивалентно 20 мг вонопразана
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Воцинти, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-жёлтого цвета, с надписью «⏣B217» на одной стороне. (⏣ - логотип компании Такеда)

Воцинти, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, с риской на обеих сторонах и с надписью «⏣B218» на одной стороне. (⏣ - логотип компании Такеда)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Воцинти показан к применению у взрослых для лечения заболеваний:

- терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- терапия рефлюкс-эзофагита (эрозивного эзофагита);
- поддерживающая терапия рефлюкс-эзофагита (эрозивного эзофагита) у пациентов с рецидивирующим течением заболевания;
- профилактика рецидива язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при применении ацетилсалициловой кислоты в низких дозах;
- профилактика рецидива язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- в качестве вспомогательного средства при терапии инфекции *Helicobacter pylori* при поражении желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфоме желудка, идиопатической тромбоцитопенической

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

пурпуре, состоянии желудка после эндоскопической резекции по поводу рака ранней стадии или *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки

Как правило, у взрослых пациентов препарат Воцинти применяют перорально в дозе 20 мг один раз в сутки. При язвенном поражении желудка продолжительность приема должна быть до 8 недель. При язвенном поражении двенадцатиперстной кишки – до 6 недель.

Рефлюкс-эзофагит

Как правило, у взрослых пациентов препарат Воцинти применяют перорально в дозе 20 мг один раз в сутки. Обычная продолжительность приема должна быть ограничена до 4 недель. Однако, в случае необходимости препарат можно применять до 8 недель. Для поддерживающей терапии рефлюкс-эзофагита у пациентов с рецидивирующим течением заболевания применяют дозу 10 мг один раз в сутки; однако, при необходимости допускается увеличить дозу до 20 мг один раз в сутки.

Профилактика рецидива язвы желудка или язвы двенадцатиперстной кишки при применении аспирина (ацетилсалициловой кислоты) в низких дозах

Как правило, у взрослых пациентов препарат Воцинти применяют перорально в дозе 10 мг один раз в сутки.

Профилактика рецидива язвы желудка или язвы двенадцатиперстной кишки при применении НПВП

Как правило, у взрослых пациентов препарат Воцинти применяют перорально в дозе 10 мг один раз в сутки.

В составе эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori

Как правило у взрослых препарат Воцинти принимают по 20 мг два раза в сутки в составе комплексной терапии совместно с амоксициллином и кларитромицином в течение 7 дней.

Когда лечение с целью эрадикации *H. pylori,* состоящее из 3 препаратов: ингибитора протонной помпы, амоксициллина и кларитромицина, не приносит эффекта, применяют альтернативное лечение следующими тремя препаратами: как правило, у взрослых пациентов препарат Воцинти принимают по 20 мг два раза в сутки в составе комплексной терапии совместно с амоксициклином и метронидазолом в течение 7 дней. Дозы антибиотиков должны соответствовать рекомендациям в их инструкциях по применению для эрадикации *H. pylori.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Поскольку физиологические функции, такие как функция печени и почек, у пациентов пожилого возраста в целом снижаются, у таких пациентов рекомендуется применять вонопразан с осторожностью (См. ниже разделы «Пациенты с нарушением функции почек» и «Пациенты с нарушением функции печени»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек вонопразан следует применять с осторожностью, так как может наблюдаться замедление выведения вонопразана, что может привести к увеличению концентрации вонопразана в крови. (См. раздел 5.2 Фармакокинетические свойства)

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени вонопразан следует применять с осторожностью, так как может наблюдаться замедление метаболизма и выведения вонопразана, что может привести к увеличению концентрации вонопразана в крови. (См. раздел 5.2 Фармакокинетические свойства)

Дети

Безопасность и эффективность препарата Воцинти у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Препарат Воцинти можно принимать без учета характера пищи или времени приема пищи.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к вонопразану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременное применение вонопразана с препаратами атазанавира сульфат или рилпивирина гидрохлорид (См. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гепатотоксичность

В ходе клинических исследований сообщалось о нарушениях функции печени, включая поражение печени (См. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»). О таких нарушениях также сообщалось при пострегистрационном применении вонопразана, многие из нарушений произошли вскоре после начала лечения. Рекомендуется прекратить применение вонопразана у пациентов с подтвержденными нарушениями

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

функции печени, или, если у них возникают признаки или симптомы, указывающие на нарушения функции печени.

Повышение pH желудочного содержимого

Применение вонопразана приводит к повышению pH желудочного содержимого и поэтому не рекомендуется его принимать с лекарственными препаратами, всасывание которых зависит от кислого pH желудочного содержимого. (См. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

Маскировка симптомов злокачественной опухоли желудка

Злокачественные опухоли желудка могут сопровождаться симптомами кислотозависимых заболеваний, которые могут давать ответную реакцию на лекарственные препараты, повышающие pH желудочного содержимого. Таким образом, симптоматический ответ на прием вонопразана не исключает наличия злокачественной опухоли желудка.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея, включая псевдомембранный колит.

Применение лекарственных препаратов, повышающих pH желудочного содержимого, может сопровождаться повышением риска инфицирования ЖКТ *Clostridium difficile*. Псевдомембранный колит может быть обусловлен применением антибиотиков для эрадикации *H. pylori* в комбинации с вонопразаном. В случае появления боли в животе и частых эпизодов диареи, следует предпринять соответствующие меры, включая немедленное прекращение приема препарата.

Переломы костей

Сообщалось о повышении риска обусловленных остеопорозом переломов шейки бедра, запястья или позвоночника на фоне применения ингибиторов протонной помпы, которые отмечались преимущественно у пациентов пожилого возраста или у пациентов с другими известными рисками развития остеопороза, особенно в случае длительного применения (>1 года) в высоких дозах. Механизм данного риска не установлен и вероятно обусловлен сочетанием множества факторов.

Вмешательство в лабораторные испытания

Повышенный уровень хромогранина А (CgA) может помешать исследованиям нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать этого вмешательства, лечение вонопразаном следует прекратить за 14 дней до измерений CgA.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Воцинти метаболизируется главным образом под действием метаболизирующего лекарственные средства фермента печени CYP3A4 и, частично, CYP2B6, CYP2C19 и CYP2D6.

Одновременное применение Воцинти может повлиять на всасываемость препаратов, биодоступность которых зависит от pH желудка.

1) Противопоказания для совместного применения

Препарат Воцинти не следует применять совместно со следующими лекарственными средствами:

Лекарственные средства	Признаки, симптомы и лечение	Механизмы и факторы риска
Атазанавира сульфат	Действие Атазанавира сульфата может быть снижено	Ингибирование желудочной секреции препаратом Воцинти может снизить растворимость атазанавира сульфата, которое приводит к снижению концентрации атазанавира в крови.
Рилпивирина гидрохлорид	Действие рилпивирина гидрохлорида может быть снижено	Ингибирование желудочной секреции препаратом Воцинти может снизить всасывание рилпивирина гидрохлорида, которое приводит к снижению концентрации рилпивирина в крови.

2) Предостережения при совместном применении

Препарат Воцинти следует с осторожностью применять совместно со следующими лекарственными средствами:

Лекарственные средства	Признаки, симптомы и лечение	Механизмы и факторы риска
Ингибиторы CYP3A4 Кларитромицин и т.д.	Концентрация препарата Воцинти в крови может повыситься.	Сообщалось о повышении концентрации препарата Воцинти в крови при совместном применении с кларитромицином. (См. раздел «5.2 Фармакокинетические свойства»)
Дигоксин, метилдигоксин	Действие этих лекарственных	Ингибирование желудочной секреции препаратом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

	средств может быть усилено.	Воцинти может подавить гидролиз дигоксина, приводя к повышению концентрации дигоксина в крови.
Итраконазол, ингибиторы тирозинкиназы гефитиниб, нилотиниб, эрлотиниб **Нелфинавир мезилат**	Действие этих лекарственных средств может быть снижено.	Ингибирование желудочной секреции препаратом Воцинти может приводить к снижению концентрации этих лекарственных средств в крови.
Чувствительный субстрат CYP3A4 Мидазолам и др.	Действие этих лекарственных средств может быть усилено.	Метаболизм этих лекарственных средств ингибируется слабым ингибирующим действием препарата Воцинти на CYP3A4.
Сильные или умеренные индукторы CYP3A4 рифампицин эфавиренз и др.	Концентрация препарата Воцинти в крови может снижаться.	Метаболизм препарата Воцинти ускоряется за счет индуктивного воздействия этих лекарственных средств на CYP3A4.

Не наблюдалось клинически значимого влияния ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе или НПВП на фармакокинетику вонопразана, и не отмечалось клинически значимого влияния вонопразана на фармакокинетику ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе или НПВП. Влияние вонопразана на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты в низких дозах не было признано клинически значимым.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических исследований по изучению применения вонопразана у беременных женщин до настоящего времени не проводилось. В исследовании токсичности на крысах эмбриофетальная токсичность наблюдалась при содержании в организме, более чем в 28 раз превышающем содержание (AUC [площадь под кривой концентрация-время]) вонопразана при максимальной клинической дозе (40 мг/сут).

В качестве меры предосторожности вонопразан не следует назначать женщинам, которые являются или могут быть беременными, если только ожидаемая терапевтическая польза не перевешивает любой возможный риск.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Лактация

Клинические исследования по оценке применения вонопразана у женщин в период грудного вскармливания не проводились. Неизвестно, выделяется ли вонопразан в грудное молоко у человека. В исследованиях на животных было показано, что вонопразан выделяется в грудное молоко.

Во время лечения вонопразаном следует воздержаться от грудного вскармливания, если применение этого препарата необходимо для матери.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние вонопразана на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами неизвестно.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Результаты клинических исследований относительно нежелательных явлений основаны на объединенном анализе безопасности по следующим исследованиям: заживление ЭЭ (эрозивного эзофагита) (CCT-001 и CCT-002), поддерживающая терапия ЭЭ (CCT-003 и OCT-001), заживление ЯЖ (язвы желудка) (CCT-101), заживление ЯДК (язвы двенадцатиперстной кишки) (CCT-102), предотвращение рецидива язвенной болезни, связанной с применением НПВП (CCT-301, OCT-301 и OCT-303), предотвращение рецидива язвенной болезни, связанной с использованием аспирина в низких дозах (CCT- 302, OCT- 302 и OCT-304) и лечение неэрозивного рефлюкс-эзофагита (NERD; CCT-201).

Хотя в исследовании пациентов с NERD имелась группа плацебо и в нем получены лучшие показатели, число пациентов (N=449 и 278, получавших вонопразан и плацебо, соответственно) относительно невелико по сравнению с количеством пациентов всех других исследований с активным препаратом сравнения (N=3162 и 1392, получавших вонопразан и лансопразол, соответственно). Поэтому при основном анализе используются объединенные данные по безопасности исследований с активным препаратом сравнения. Данные по безопасности исследования CCT-201 анализируются отдельно. (Примечание: лансопразол является единственным активным препаратом сравнения, использованным в сравнительных исследованиях).

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующее соглашение, основанное на указаниях CIOMS (Совета международных научно-медицинских организаций), применялось для классификации нежелательных реакций (НР) по частоте: очень частые (≥1/10); частые (≥1/100 до <1/10); нечастые (≥1/1 000 до <1/100); редкие (≥1/10 000 до <1/1 000); очень редкие (<1/10 000); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Частота/ класс системы органов*	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диарея Запор	Тошнота Вздутие живота		
Влияние на результаты лабораторных исследований			Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы Повышение уровня аспартатаминотрансферазы Отклонение от нормы результата функциональной печеночной пробы Повышение уровня аланинаминотрансферазы		

*НР описаны с использованием терминов предпочтительного употребления согласно Медицинскому словарю нормативно-правовой деятельности (MedDRA), версия 21.0.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже приводится перечень НР, наблюдавшихся при пострегистрационном применении (с неизвестной частотой) и не включенных в вышеприведенную таблицу:

Нарушения со стороны иммунной системы:

Гиперчувствительность к лекарственному средству (включая анафилактический шок)

Крапивница

Лекарственное высыпание

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Гепатотоксичность

Желтуха

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Сыпь

Эритема многоформная

Синдром Стивенса-Джонсона

Токсический эпидермальный некролиз (Синдром Лайелла)

Прочие особые популяции

См. пункт 4.2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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 через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация
109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Адрес в интернете: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка
Симптомы
Опыт передозировки препаратом Воцинти отсутствует.
Лечение
Вонопразан не выводится из системы кровообращения при гемодиализе. В случае передозировки следует осуществлять симптоматическую поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
5.1. Фармакодинамические свойства
Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения кислотозависимых заболеваний; противоязвенные средства и средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); ингибиторы протонного насоса.
Код по АТХ: A02BC08

Механизм действия
Вонопразан является калий-конкурентным блокатором секреции соляной кислоты (ККБССК) и обратимо ингибирует H+/K+-АТФазу конкурентно взаимодействуя с ее K+- связывающим доменом. Он не требует активации кислотой. Вонопразан является сильным основанием с высоким сродством к кислотной помпе клеток желудка, ингибируя продукцию соляной кислоты в желудке.

Фармакодинамические эффекты
Повышение уровня сывороточного гастрина и пепсиногена является физиологическим ответом на лечение препаратами, снижающими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

кислотность, включая вонопразан. Сообщалось об увеличении частоты случаев повышения уровня сывороточного гастрина и пепсиногена в группе применения вонопразана в сравнении с группой применения лансопразола. После прекращения применения вонопразана уровни сывороточного гастрина и пепсиногена вернулись к своим исходным значениям. Уровень сывороточного гастрина повышается с началом применения вонопразана и затем на протяжении всего лечения остается стабильным.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность вонопразана была продемонстрирована в ряде клинических исследований по нескольким показаниям, включая ЯЖ, ЯДК, РЭ, профилактику ЯЖ/ЯДК при применении аспирина (ацетилсалициловой кислоты) в низких дозах или НПВП и в составе комплексной терапии при эрадикации *H. pylori* (См. раздел 4.1 «Показания к применению»). Клиническая эффективность в завершенных исследованиях 2 и 3 фазы обобщена в нижеприведенной таблице. Эти данные делятся на категории, основанные на конкретном показании, в т.ч. ЯЖ, ЯДК, РЭ, предотвращение рецидива язвы желудка или двенадцатиперстной кишки во время приема аспирина в низких дозах или применения НПВП и эрадикации *H. pylori*.

После применения вонопразана в дозе 10 мг или 20 мг в течение 7 дней у здоровых взрослых мужчин значение ОВУ (отношение времени удерживания) pH 4 (т.е. процентное значение времени, когда pH поддерживается на уровне ≥ 4 в течение 24 часов) составляло 63±9% и 83±17%, соответственно.

Фармакодинамическое открытое исследование 1 фазы по изучению кислото-подавляющего действия 20 мг вонопразана по сравнению с 20 мг эзомепразола или 10 мг рабепразола натрия у здоровых взрослых мужского пола показало, что кислото-подавляющее действие вонопразана было сильнее, чем у эзомепразола или рабепразола. После всех видов воздействия среднее значение ОВУ pH 4 за 24 часа увеличилось от исходного уровня к дню 1 и от дня 1 к дню 7. Средние значения ОВУ pH 4 были выше после применения вонопразана в 1-й день, чем после применения эзомепразола или рабепразола на 7-й день. Средние значения ОВУ pH 4 за 24 часа при применении вонопразана и рабепразола на исходном уровне составляли у обоих 8,9%, а на 1-й день и 7-й день составляли 84,16% в сравнении с 26,29% и 93,79% в сравнении с 65,09% соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Таблица Краткое описание клинической эффективности вонопразана и препаратов сравнения в завершенных исследованиях 2 и 3 фазы

Название/ дизайн исследования	Доза(-ы) вонопразана	Препарат сравнения	Длительность (недели)	Конечные показатели эффективности	Результаты изучения эффективности
РЭ (ЭЭ) (заживление)					
CCT-001: исследование 2 фазы по подбору дозы при ЭЭ	5 мг (n=143), 10 мг (n=133), 20 мг (n=144), 40 мг (n=134)	Лансопразол 30 мг (n=132)	8	Частота заживления ЭЭ через 4 недели	Частота заживления ЭЭ через 4 недели: вонопразан 5 мг 92,3%, 10 мг 92,5%, 20 мг 94,4%, 40 мг 97,0%; лансопразол 30 мг 93,2%.
CCT-002: исследование 3 фазы при ЭЭ	20 мг (n=205)	Лансопразол 30 мг (n=199)	8	Частота заживления ЭЭ через 8 недель	При применении вонопразана 20 мг - 99,0% в сравнении с лансопразолом 30 мг 95,5% (p<0,0001)
CCT-003: исследование 3 фазы при ЭЭ (период лечения)	20 мг (n=621)	N/A	8	Частота заживления ЭЭ в течение периода лечения	Частота заживления ЭЭ 98,9%
TAK-438 303: исследование 3 фазы при ЭЭ	20 мг (n=238)	Лансопразол 30 мг (n=230)	До 8	Частота заживления ЭЭ через 8 недель	Частота заживления ЭЭ через 8 недели: вонопразан 20 мг (TAK-438) 92,4%, лансопразол 30 мг 91,3%.
ЭЭ (поддерживающее лечение)					
CCT-003 исследование поддерживающего лечения 3 фазы при ЭЭ	10 мг (n=197), 20 мг (n=201)	Лансопразол 15 мг (n=196)		Частота рецидивов ЭЭ	Вонопразан 10 мг 2,5% в сравнении с 12,2% (p<0,0001) для лансопразол 15 мг. Вонопразан 20 мг 1,0% в сравнении с 12,2% (p<0,0001)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

(период поддержи-вающего лечения)					для лансопразол 15 мг.
ОСТ-001: исследова-ние 3 фазы при ЭЭ	10 мг (n=149), 20 мг (n=145)	N/A	52	Частота рецидивов ЭЭ	Отсутствие значительного различия между группами лечения. Частота рецидивов при приеме вонопразана 10 мг в сравнении с вонопразаном 20 мг: нед. 12: 3,4% и 2,8%; нед. 24: 6,0% и 4,1%; нед. 36: 6,7 и 6,9%; нед. 52: 9,4% и 9,0%.
Язва желудка					
ССТ-101: исследова-ние 3 фазы при ЯЖ	20 мг (n=231)	Лансо-празол 30 мг (n=225)	8	Частота заживле-ния язвы через 8 недель	При применении вонопразана 20 мг 93,5% и лансопразола 30 мг 93,8% (p=0,011)
Язва двенадцатиперстной кишки					
ССТ-102: исследова-ние 3 фазы при ЯДК	20 мг (n=178)	Лансо-празол 30 мг (n=180)	6	Частота заживле-ния язвы через 6 недель	Не меньшая эффективность по сравнению с лансопразолом не подтверждена в ППА (популяции полного анализа). Не меньшая эффективность подтверждена в PPS (выборке пациентов, выполнивших требования протокола)
Профилактика рецидива язвы, обусловленной НПВП					
ССТ-301: исследова-	10 мг (n=209),	Лансо-празол	24	Частота рецидива	При применении: вонопразана 10 мг:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

ние 3 фазы у пациентов с зажившей язвой, получающих НПВП	20 мг (n=203)	15 мг (n=199)		язвы через 24 недели	3,3% и лансопразола 15 мг 5,5% (p<0,0001) При применении вонопразана 20 мг: 3,4% и лансопразола 15 мг 5,5% (p<0,0001)
ОСТ-301: исследование 3 фазы у пациентов с зажившей язвой, получающих НПВП (продолжение)	10 мг (n=209), 20 мг (n=203)	Лансопразол 15 мг (n=199)	28-80	Частота рецидива язвы	Частота рецидивов язвы в группе вонопразана на всех визитах была ниже, чем в группе лансопразола вонопразан 10 мг – 20 мг – лансопразол 15 мг Нед. 52: 3,8% – 5,4% – 7,0% Нед. 76: 3,8% – 5,9% – 7,5% Нед. 104: 3,8% – 5,9% – 7,5%
Профилактика рецидива язвы, обусловленной аспиринов в низких дозах					
CCT-302	10 мг (n=197), 20 мг (n=196)	Лансопразол 15 мг (n=213)	24	Частота рецидива язвы через 24 недели	При применении вонопразана 10 мг: 1,5% и лансопразола 15 мг 2,8% (p<0,0001) При применении вонопразана 20 мг: 1,5% и лансопразола 15 мг 2,8% (p<0,0001)
ОСТ-302: (продолжение)	10 мг (n=197), 20 мг (n=196)	Лансопразол 15 мг (n=213)	28-80	Частота рецидива язвы	Частота рецидивов язвы в группе вонопразана на всех визитах была ниже, чем в группе лансопразола Частота в группе Вонопразана 10 мг была значительно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

					ниже, чем в группе лансопразола 15 мг на нед. 76 и 104 (p=0,0356 в обоих случаях).
Эрадикация *H.pylori*					
ССТ-401 первой линии: исследование 3 фазы при *H.pylori*	20 мг + амоксициллин и кларитромицин (n=324)	Лансопразол 30 мг + амоксициллин и кларитромицин (n=320)	1	Степень эрадикации через 4 недели	При применении вонопразана 20 мг: 92,6% и лансопразола 30 мг 75,9% (p<0,0001)
ССТ-401 второй линии: исследование 3 фазы при *H.pylori*	20 мг + амоксициллин и метронидазол (n=50)	N/A	1	Степень эрадикации через 4 недели	Степень эрадикации через 4 недели: 98%
Неэрозивный рефлюкс-эзофагит (НЭРБ)					
ССТ-201: исследование 3 фазы при НЭРБ	10 мг (n=278), 20 мг (n=271)	Плацебо (n=278)	4	Облегчение симптомов изжоги	Количество дней без изжоги было выше в группе применения вонопразана, чем в группе плацебо
Вонопразан 3001 исследование 3 фазы при НЭРБ	10 мг (n=239),	Плацебо (n=245)	4	Облегчение симптомов изжоги	Количество дней без изжоги было выше в группе применения вонопразана (ТАК-438), чем в группе плацебо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

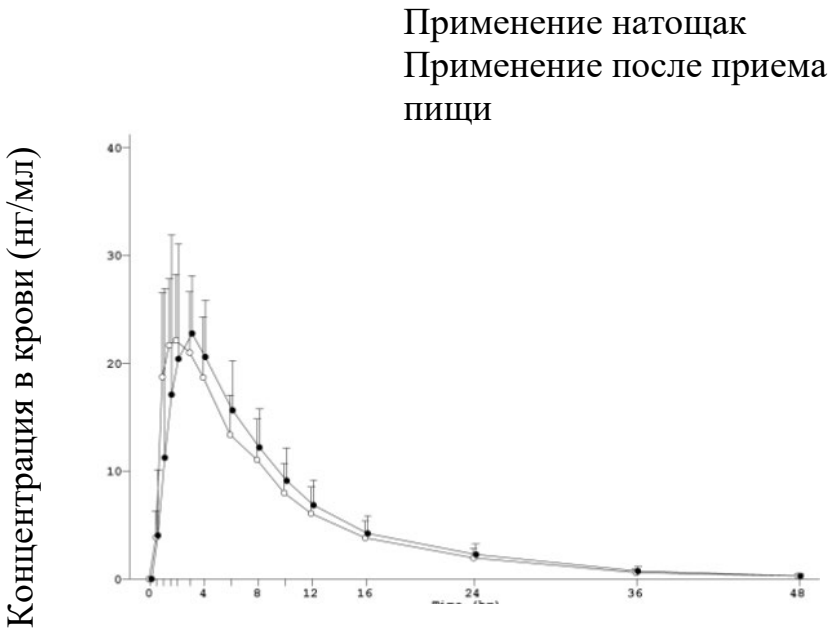
5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютную биодоступность не определяли. Фармакокинетические параметры вонопразана после однократного применения вонопразана у здоровых взрослых испытуемых мужского пола в дозе 20 мг в условиях натощак и после приема пищи представлены в следующей таблице:

Условия приема	Натощак	После приема пищи
$t_{max,ss}$ (ч)	1,5 (1,0, 3,0)	3,0 (1,0, 4,0)
$C_{max,ss}$ (нг/мл)	24,3 ± 6,6	26,8 ± 9,6
$t_{1/2z}$ (ч)	7,7 ± 1,0	7,7 ± 1,2
AUC_{48} (ч·нг/мл)	222,1 ± 69,7	238,3 ± 71,1

Средние значения ± стандартное отклонение по 12 испытуемым ($t_{max,ss}$ выражено в виде медианы (минимальное значение, максимальное значение))



Распределение

При добавлении [^{14}C]-вонопразана в диапазоне концентрации от 0,1 до 10 мкг/мл к плазме крови человека (*in vitro*) средние значения степени связывания составляли от 85,2 до 88,0%.

Биотрансформация

Вонопразан метаболизируется главным образом под действием метаболизирующего лекарственные средства фермента CYP3A4 печени и, частично, CYP2B6, CYP2C19 и CYP2D6. Вонопразан метаболизируется также под действием сульфотрансферазы SULT2A1 (*in vitro*).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Вонопразан обладает зависящим от времени ингибирующим действием на CYP2B6, CYP2C19 и CYP3A4/5 (*in vitro*). Кроме того, вонопразан обладает некоторым зависимым от концентрации индуцирующим влиянием на CYP1A2, но обладает незначительным индуцирующим влиянием на CYP2B6 и CYP3A4/5 (*in vitro*).

Элиминация

Когда радиоактивно-меченый препарат (15 мг вонопразана) применяли перорально у здоровых взрослых мужского пола, 98,5% введенной радиоактивности выводилось с мочой и калом в течение 168 часов после применения: 67,4% с мочой и 31,1% с калом.

Линейность (нелинейность)

После регулярного применения однократно в сутки в течение 7 дней вонопразана в дозах 10-40 мг у здоровых взрослых мужчин, $AUC_{t,ss}$ (площадь под кривой концентрация время в промежутке между приемами доз при равновесном состоянии) и $C_{max,ss}$ (максимальная концентрация при равновесном состоянии) увеличиваются несколько больше, чем пропорционально дозе. Равновесное состояние было достигнуто к 3-му дню применения, так как уровень минимальной концентрации вонопразана перед приемом очередной дозы был одинаковым в течение периода между 3-м и 7-м днями применения. Кроме того, фармакокинетика вонопразан не зависит от времени. В следующей таблице приведены фармакокинетические параметры вонопразана на 7-й день применения.

Доза	**10 мг**	**20 мг**
$t_{max,ss}$ (ч)	1,5 (0,75, 3,0)	1,5 (0,75, 3,0)
$C_{max,ss}$ (нг/мл)	12,0 ± 1,8	23,3 ± 6,6
$T_{1/2z}$ (ч)	7,0 ± 1,6	6,1 ± 1,2
$AUC_{t,ss}$ (ч·нг/мл)	79,5 ± 16,1	151,6 ± 40,3

Средние значения ± стандартное отклонение по 9 испытуемым ($t_{max,ss}$ выражено в виде медианы (минимальное значение, максимальное значение))

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Печеночная недостаточность

Изучение влияния нарушений функции печени на фармакокинетику вонопразана у пациентов с нормальной функцией печени, пациентов с нарушениями функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени при применении 20 мг вонопразана, показало, что $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} были выше в 1,2-2,6 раза и в 1,2-1,8 раза, соответственно, у пациентов с нарушениями функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Почечная недостаточность
Изучение влияния нарушений функции почек на фармакокинетику вонопразана у пациентов с нормальной функцией почек, пациентов с нарушениями функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при применении 20 мг вонопразана, показало что $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} были выше в 1,3-2,4 раза и в 1,2-1,8 раза, соответственно, у пациентов с нарушениями функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, что указывает на возрастание $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} при снижении функции почек. AUC_{∞} и C_{max} были выше в 1,3 раза и в 1,2 раза, соответственно, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Дети
Вонопразан не изучали у пациентов в возрасте до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия
Вонопразан и кларитромицин
Здоровые взрослые испытуемые мужского пола получали разовую дозу вонопразана (40 мг) через 30 минут после завтрака в 1-й и 8-й день, и многократные дозы кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки за 30 минут до завтрака и ужина в дни 3-9. AUC_{∞} и C_{max} вонопразана увеличились в 1,6 раза и в 1,4 раза, соответственно, при одновременном применении с кларитромицином по сравнению с таковыми при применении только вонопразана.

Вонопразан, амоксициллин и кларитромицин
Изучение взаимодействия лекарственных средств у здоровых взрослых испытуемых мужского пола, которые получали одновременно два раза в сутки 20 мг вонопразана, 750 мг амоксициллина и 400 мг кларитромицина в течение 7 дней, показало отсутствие влияния на фармакокинетику неизмененного амоксициллина, однако AUC_{12} и C_{max} вонопразана увеличились в 1,8 раза и в 1,9 раза соответственно, и AUC_{12} и C_{max} неизмененного кларитромицина увеличились в 1,5 раза и в 1,6 раза, соответственно.

Вонопразан, амоксициллин и метронидазол
Изучение взаимодействия лекарственных средств у здоровых взрослых испытуемых мужского пола, которые получали одновременно 20 мг вонопразана, 750 мг амоксициллина и 250 мг метронидазола в течение 7 дней, показало незначительные различия в фармакокинетике вонопразана при применении в отдельности или в виде трехкомпонентной терапии. Не было обнаружено различий в фармакокинетике метронидазола

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

и амоксициллина при введении в отдельности или в виде трехкомпонентной терапии.

Вонопразан, висмут, кларитромицин и амоксициллин
Исследование лекарственного взаимодействия у взрослых *Helicobacter pylori* – позитивных пациентов, которые два раза в день получали вонопразан 20 мг или лансопразол 30 мг одновременно с висмута трикалия дицитратом 600 мг, кларитромицином 500 мг и амоксициллином 1000 мг в течение 14 дней, показало отсутствие клинически значимого влияния вонопразана на фармакокинетические параметры висмута в сравнении с лансопразолом.

Вонопразан и аспирин в низкой дозе или вонопразан и НПВП
Изучение взаимодействия лекарственных средств у здоровых взрослых испытуемых мужского пола, которые получали одновременно 20 мг вонопразана и 100 мг аспирина или НПВС (60 мг локсопрофена натрия, 25 мг диклофенака натрия или 10 мг мелоксикама), показало отсутствие явного влияния аспирина в низкой дозе или НПВС на фармакокинетику вонопразана и влияния вонопразана на фармакокинетику аспирина в низкой дозе или НПВС.

Вонопразан и мидазолам
Изучение взаимодействия лекарственных средств у 20 здоровых взрослых испытуемых мужского и женского пола, которые получали однократно перорально 2 мг мидазолама в виде сиропа в первый и девятый день исследования и 20 мг вонопразана перорально дважды в день со второго по десятый дни исследования, показало, что равновесные значения C_{max} и AUC_{∞} мидазолама в плазме были выше, соответственно, на 93% и 89%, чем при монотерапии мидазоламом. Аналогично, значения C_{max} и AUC 1-гидроксимидазолама (основной и активный метаболит мидазолама, опосредуемый CYP3A4) в равновесном состоянии в плазме были на 25-37 % выше, чем при монотерапии мидазоламом. Поскольку системное воздействие мидазолама при совместном применении с вонопразаном увеличивалось менее чем в 2 раза, вонопразан классифицируют как слабый ингибитор CYP3A4.

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (рифампицин, эфавиренз)
Подсчитано, что при применении вонопразана в дозе 10, 20, 40 мг однократно или 10 мг один раз в день, 20 мг перорально один или два раза в день в течение 7 дней в комбинации с 600 мг рифампицина один раз в день, AUC_{tau} вонопразана снижалась на 78~81 %, а C_{max} снижалась на 71~72 %.
Согласно расчетам, при применении вонопразана в дозе 10, 20, 40 мг однократно или 10 мг один раз в день, 20 мг перорально один или два раза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

в день в течение 7 дней в комбинации с 600 мг эфавиренза один раз в день, AUC_{tau} вонопразана снижалась на 54 %, а C_{max} снижалась на 44~46 %.

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Вонопразан не продемонстрировал канцерогенного действия в долгосрочном исследовании канцерогенности у мышей, которым ежедневно вводили препарат через пероральный зонд в течение до 2 лет в дозе 6, 20, 60 и 200 мг/кг/сут. Опухоли, связанные с применением лекарственного средства, патологически усиленным фармакодинамическим эффектом или специфичные для данного вида животных, были выявлены в желудке и печени. В желудке доброкачественные и злокачественные опухоли нейроэндокринных клеток наблюдались при дозе ≥20 мг/кг/день (самцы) и ≥60 (самки) мг/кг/сут и ≥6 (самцы) и ≥60 (самки) мг/кг/сут, соответственно. В печени повышенная частота гепатоцеллюлярной аденомы и карциномы наблюдались при дозах ≥20 (самцы) и ≥60 (самки) мг/кг/сут и при ≥60 (самцы) и 200 (самки) мг/кг/сут, соответственно. Гиперплазия нейроэндокринных клеток и связанные с ней опухоли в желудке могут быть обусловлены гипергастринемией, которая является следствием ингибирования секреции кислоты в желудке. Гепатоцеллюлярные опухоли, вероятно, являются специфическими для грызунов, объясняются длительной индукцией печеночных ферментов, метаболизирующих лекарственные средства. Видимых нежелательных явлений не наблюдались. При уровне <6 мг/кг/сут побочных эффектов не наблюдалось. Вонопразан не продемонстрировал канцерогенного действия в долгосрочном исследовании канцерогенности у крыс, которым вводили препарат через пероральный зонд в дозе 5, 15, 50 и 150 мг/кг/сут. Опухоли, связанные с применением лекарственного средства, патологически усиленным фармакодинамическим эффектом или специфичные для данного вида животных, были выявлены в желудке и печени. В желудке доброкачественные и злокачественные опухоли нейроэндокринных клеток наблюдались при дозе ≥5 мг/кг/сут, за исключением злокачественной нейроэндокринной опухоли при дозе 50 мг/кг/сут (самцы). В некоторых случаях при доброкачественных и злокачественных опухолях нейроэндокринных клеток опухолевые клетки проявляли эозинофильное изменение, но эти опухоли также были признаны происходящими из нейроэндокринных клеток. В печени повышенная частота гепатоцеллюлярной аденомы и карциномы наблюдалась при дозе ≥50 мг/кг/сут, за исключением гепатоцеллюлярной карциномы при дозе 50 мг/кг/сут (самки) мг/кг/сут.

Считается, что обнаруживаемые в желудке и печени опухоли обусловлены гипергастринемией вследствие ингибирования секреции кислоты в желудке и специфической для грызунов индукцией ферментов печени, метаболизирующих лекарственные средства, соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Возникновение 4 гепатохолангиоцеллюлярных опухолей при ≥50 мг/кг/сут (самцы) было сочтено связанным с лечением, потому что считалось, что они связаны с индукцией гепатоцеллюлярной опухоли, но попарное сравнение не продемонстрировало статистически значимого эффекта.

Мутагенность
Вонопразан не проявлял какой-либо мутагенной или кластогенной активности в тесте Эймса *in vitro*, анализе аберрации хромосом млекопитающих *in vitro* и в микроядерном тесте *in viv*o.

Нарушение репродуктивной функции
Вонопразан вводили через пероральный зонд ежедневно самцам и самкам крыс, самцы получали вонопразан до и во время спаривания, а самки получали вонопразан в течение 2 недель до спаривания и до 6 дня беременности, при этом не было выявлено никакого влияния на анализ спермы, эстральные циклы или количество желтых тел при дозах до 300 мг/кг/сут. Уровень, не вызывающий видимых нежелательных явлений общей токсичности у самцов и самок, составлял 30 мг/кг/сут и ≥300 мг/кг/сут относительно репродуктивной функции и раннего эмбрионального развития.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ
D-маннитол;
Целлюлоза микрокристаллическая;
Гидроксипропилцеллюлоза;
Фумаровая кислота;
Кроскармеллоза натрия;
Магния стеарат;
Пленочная оболочка:
Гипромеллоза;
Макрогол 6000;
Титана диоксид;
Краситель железа оксид желтый (содержится только в таблетках Воцинти 10 мг);
Краситель железа оксид красный (содержится только в таблетках Воцинти 20 мг);
Чернила серые F1 для маркировки.

6.2 Несовместимость
Неприменимо.

6.3 Срок годности
3 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Препарат следует хранить в недоступном и невидном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Воцинти, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из термоформовочной пленки ПВХ (контактная поверхность) и алюминиевой фольги (защитный слой).

По 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Воцинти, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из термоформовочной пленки ПВХ (контактная поверхность) и алюминиевой фольги (защитный слой).

По 2 или 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

В продаже могут быть не все конфигурации и/или упаковки не всех размеров.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед,
1-1, Дошомачи 4-чоме, Чуо-ку, Осака 540-8645, Япония

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация
ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1
Телефон: +7 (495) 933 55 11
Факс: +7 (495) 502 16 25
Электронная почта: russia@takeda.com
Адрес в интернете: www.takeda.com/ru-ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000208)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

20.04.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Воцинти доступна на информационном портале Евразийского Экономического Союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.