

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тегопрекс, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тегопразан.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг тегопразана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, на одной стороне с риской и гравировкой «К» и «50» по разные стороны от нее, и риской на другой стороне. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

Риска не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Тегопрекс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- для лечения эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ);
- для лечения неэрозивной ГЭРБ;
- для лечения язвенной болезни желудка;
- для эрадикации *Helicobacter pylori* при одновременной соответствующей антибактериальной терапии у пациентов с пептической язвой и/или хроническим атрофическим гастритом.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Взрослые

Лечение эрозивной ГЭРБ

По 50 мг один раз в сутки в течение 4 недель.

Пациентам, не отвечающим на лечение или имеющим стойкие симптомы через 4 недели, длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели.

Лечение неэрозивной ГЭРБ

По 50 мг один раз в сутки в течение 4 недель.

Лечение язвенной болезни желудка

По 50 мг один раз в сутки в течение 8 недель.

Эрадикация *H. pylori* при одновременной соответствующей антибактериальной терапии у пациентов с пептической язвой и/или хроническим атрофическим гастритом

Пациенты с инфекцией *H. pylori* должны получать эрадикационную терапию.

Тегопразан в дозе 50 мг, кларитромицин в дозе 500 мг и амоксициллин в дозе 1 г принимают внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Особые группы пациентов

Следует с осторожностью назначать тегопразан пациентам с нарушением функции печени или почек и лицам пожилого возраста.

Дети

Безопасность и эффективность тегопразана у детей не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и не нарушая целостность таблетки.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тегопразану, замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременный прием препаратов атазанавира, нелфинавира или рилпивирина;
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью принимать препарат Тегопрекс пациентам с нарушением функции печени или почек, так как эффективность и безопасность тегопразана не установлены у данной категории пациентов.

В целом следует с осторожностью назначать терапию пожилым пациентам, учитывая большую частоту снижения физиологических функций, например, печени или почек.

При наличии любых тревожных симптомов (например, значительная непреднамеренная потеря веса, повторяющаяся рвота, дисфагия, кровавая рвота или мелена) и при подозрении или наличии язвы желудка следует исключить злокачественную опухоль, поскольку лечение тегопразаном может облегчить симптомы и отсрочить диагностику.

Ежедневное лечение любыми антисекреторными препаратами в течение длительного периода времени (например, более 3 лет) может привести к мальабсорбции

цианокобаламина (витамина В₁₂), вызванной гипо- или ахлоргидрией. В литературе встречаются редкие сообщения о дефиците цианокобаламина, возникающем на фоне кислотоподавляющей терапии. Этот диагноз следует рассматривать, если наблюдаются клинические симптомы, соответствующие дефициту цианокобаламина.

При длительном лечении тегопразаном пациент должен находиться под регулярным наблюдением.

При длительном применении тегопразана наблюдались доброкачественные полипы желудка.

Клинический опыт длительного применения тегопразана при язве желудка недостаточен. Препарат не следует назначать пациентам, которым требуется поддерживающая терапия при язве желудка.

Несколько опубликованных обсервационных исследований свидетельствуют о том, что терапия лекарственными препаратами, блокирующими Н⁺/К⁺-АТФазу, в частности, ингибиторами протонной помпы (ИПП), может быть ассоциирована с повышенным риском переломов, связанных с остеопорозом. Риск переломов был повышен у пациентов, получавших высокие дозы (определяемые как многократные ежедневные дозы) и длительную терапию ИПП (год или более). Калий-конкурентные блокаторы протонной помпы, такие как тегопразан, также могут представлять этот риск. Пациенты должны получать минимальную эффективную дозу при кратчайшей продолжительности терапии тегопразаном в соответствии с имеющимся заболеванием. Пациентов с риском переломов, связанных с остеопорозом, следует вести в соответствии с установленными рекомендациями по его терапии.

В редких случаях сообщалось о гипомагниемии у пациентов, получавших препараты, ингибирующие Н⁺/К⁺-АТФазу, такие как ИПП, в течение не менее трех месяцев, а в большинстве случаев – после года терапии. У большинства пациентов лечение гипомагниемии требовало приема препаратов магния и отмены ИПП. Для пациентов, которым предстоит длительное лечение или которые принимают калий-конкурентные блокаторы протонной помпы (например, тегопразан) вместе с такими препаратами, как дигоксин, или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например, диуретиками), необходимо рассмотреть возможность контроля уровня магния до начала и во время лечения. Серьезные нежелательные реакции включают тетанию, аритмию и судороги.

Снижение кислотности желудка, вызванное подавлением активности Н⁺/К⁺-АТФазы, например, из-за приема ИПП, увеличивает количество бактерий, обычно присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение препаратами, подавляющими кислотность желудочного сока, может повышать риск развития желудочно-кишечных инфекций, вызываемых *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*. Опубликованные обсервационные исследования показывают, что терапия ИПП ассоциирована с повышенным риском *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, особенно у госпитализированных пациентов. Этот диагноз следует рассматривать при диарее, которая не улучшается. О случаях *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи сообщалось при использовании почти всех антибактериальных препаратов. Пациенты должны получать минимальную дозу при кратчайшей продолжительности терапии калий-конкурентными

блокаторами протонной помпы, включая терапию тегопразаном, в соответствии с имеющимся заболеванием.

При длительном применении ИПП, особенно после одного года, повышается риск развития полипов фундальных желез. Полипы фундальных желез в большинстве случаев протекают бессимптомно. Пациентам следует назначать терапию ИПП и тегопразаном в минимальных дозах или в течение наименьшего времени в соответствии с имеющимся заболеванием.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на тегопразан

Тегопразан метаболизируется в печени при участии изофермента цитохрома P450 CYP3A4. Исследования *in vitro* показали, что кетоконазол, ингибитор CYP3A4, значительно подавлял метаболизм тегопразана, а ингибиторы CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 существенно не снижали метаболизм тегопразана. Одновременное применение тегопразана с ингибиторами CYP3A4 может повышать экспозицию тегопразана.

Тегопразан является субстратом гликопротеина Р (P-gp). Исследования *in vitro* показали, что коэффициент эффлюкса тегопразана снижается под действием верапамила, ингибитора Р-gp. Совместное назначение тегопразана и ингибиторов Р-gp может привести к увеличению экспозиции за счет повышения желудочно-кишечной абсорбции тегопразана.

У здоровых взрослых добровольцев совместный прием тегопразана с кларитромицином (субстратами и ингибиторами CYP3A4 и Р-gp) приводил к увеличению максимальной плазменной концентрации в равновесном состоянии ($C_{ss,max}$) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» за период дозирования (AUC_{0-t}) тегопразана в 1,65 раза и 2,5 раза, соответственно. AUC_{0-t} кларитромицина увеличилась незначительно – в 1,25 раза, а значительного увеличения $C_{ss,max}$ не наблюдалось. Клинически значимых или иных нежелательных реакций не наблюдалось.

У здоровых взрослых людей совместное применение тегопразана с метронидазолом, тетрациклином и висмутом приводило к снижению площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» в течение 12 часов с момента приема (AUC_{0-12}) и $C_{ss,max}$ тегопразана в 0,78 раза и 0,75 раза соответственно, а AUC_{0-12} метаболита тегопразана М1 – в 0,77 раза и $C_{ss,max}$ – в 0,84 раза, по сравнению с приемом тегопразана отдельно. Однако клинически значимых или иных нежелательных реакций не наблюдалось.

Влияние тегопразана на другие лекарственные средства

Исследования *in vitro* показали, что тегопразан конкурентно ингибирует CYP2C8 и CYP3A4. Однако значения медианной подавляющей концентрации (IC_{50}) примерно в 25 раз превышали максимальную плазменную концентрацию (C_{max}) при приеме рекомендуемой дозы у человека.

В отношении транспортера органических анионов (ОАТР) 1В1 наблюдались различия в ингибирующей активности тегопразана в зависимости от субстратов, поэтому ожидается, что плазменные концентрации некоторых препаратов, являющихся субстратами для ОАТР1В1, могут быть несколько повышены с учетом C_{max} в клинических дозах.

У здоровых добровольцев при одновременном применении тегопразана с метронидазолом, тетрациклином и висмутом, по сравнению с одновременным применением метронидазола, тетрациклина и висмута, фармакокинетика метронидазола не изменялась, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» в течение 6 часов с момента приема (AUC_{0-6}) тетрациклина снизилась в 0,62 раза, $C_{ss,max}$ уменьшилась в 0,64 раза, AUC_{0-6} висмута увеличилась в 1,55 раза, а $C_{ss,max}$ увеличилась в 1,38 раза, но клинически значимых и иных нежелательных реакций не наблюдалось.

Препараты, абсорбция которых зависит от pH желудка

Благодаря своему влиянию на секрецию желудочной кислоты тегопразан может снижать всасывание препаратов, для которых желудочный pH является важным фактором, определяющим их биодоступность. Как и в случае с другими препаратами, снижающими внутрижелудочную кислотность, при лечении тегопразаном может снижаться всасывание таких препаратов, как кетоконазол, итраконазол, эфир ампициллина, атазанавир, соли железа, эрлотиниб, gefитиниб и микофенолата мофетил. В то время как абсорбция таких препаратов, как дигоксин, может увеличиться во время лечения тегопразаном.

Поскольку тегопразан подавляет секрецию желудочной кислоты, при одновременном применении атазанавира, нелфинавира и рилпивирина с тегопразаном ожидается снижение плазменной концентрации атазанавира, нелфинавира или рилпивирина, всасывание которых зависит от pH желудка, что приведет к потере терапевтического эффекта. Поэтому одновременное применение атазанавира, нелфинавира и рилпивирина с тегопразаном противопоказано.

Тегопразан преимущественно метаболизируется при участии CYP3A4. Одновременное применение кларитромицина, ингибитора CYP3A4, с тегопразаном приводит к увеличению AUC_{0-t} тегопразана и кларитромицина в 2,5 раза и 1,25 раза соответственно.

Было показано, что тегопразан не влияет на фармакокинетический профиль амоксициллина.

Тегопразан не оказывает влияния на фармакокинетические профили atorвастатина.

Совместное применение тегопразана и нестероидных противовоспалительных препаратов (напроксена, ацеклофенака или целекоксиба) не оказывает клинически значимого влияния на их фармакокинетический профиль.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о безопасности применения тегопразана у беременных женщин отсутствуют. В исследовании эмбрионального развития у эмбрионов крыс наблюдалась эмбриофетальная токсичность, поэтому тегопразан противопоказан во время беременности (см. разделы 4.3 и 5.3).

Лактация

Поскольку неизвестно, выделяется ли тегопразан в грудное молоко у человека, во время применения тегопразана следует прекратить грудное вскармливание. Сообщалось о выделении тегопразана в грудное молоко у крыс (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния тегопразана на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились, и утрата этой способности не может быть предсказана на основании его фармакологического действия. Тем не менее при рассмотрении вопроса о способности пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами следует учитывать клиническое состояние пациента и нежелательные реакции на препарат.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

1) Нежелательные явления и нежелательные реакции при эрозивной ГЭРБ, неэрозивной ГЭРБ и язвенной болезни желудка

В пяти клинических исследованиях с участием пациентов с эрозивной ГЭРБ, неэрозивной ГЭРБ и с язвенной болезнью желудка лечение тегопразаном в дозе 50 мг получили 360 пациентов. Выделяют следующие нежелательные явления и нежелательные реакции (отмеченные *), о которых сообщалось во время клинических исследований. Часто регистрируемые нежелательные явления ($\geq 1\%$) в группе лечения тегопразаном представлены в таблице 1.

Таблица 1. Нежелательные явления (%), зарегистрированные у $\geq 1\%$ пациентов в ходе клинических исследований

Система органов	Нежелательные явления и реакции
Инфекции и инвазии	Назофарингит, вирусная инфекция верхних дыхательных путей
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, диарея, диспепсия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Дискомфорт в грудной клетке

Менее распространенные нежелательные явления и нежелательные реакции (отмеченные *), зарегистрированные в ходе клинических исследований у $< 1\%$ пациентов после применения тегопразана, перечислены ниже по системам органов.

Инфекции и инвазии: фолликулит*, назофарингит*, бактериальный гастроэнтерит, латентный туберкулез.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): аденокарцинома желудка, полипы желудка*, кишечная метаплазия, киста печени, киста щитовидной железы*, рак молочной железы, аденома желудочно-кишечного тракта*, киста почки, лейомиома матки, киста яичника.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лимфаденит*, анемия*.

Нарушения метаболизма и питания: сахарный диабет.

Психические нарушения: бессонница*.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль*, головокружение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: боль в ухе*.

Нарушения со стороны сердца: желудочковые экстрасистолы*.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель*, боль в ротоглотке, раздражение горла.

Желудочно-кишечные нарушения: боль в верхней части живота*, дискомфорт в животе*, запор*, боль в животе*, вздутие живота*, рвота, отрыжка, боль внизу живота, язва желудка*, анальное кровотечение*, эрозивный дуоденит*, метеоризм*, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*, кровавая рвота, геморрой, мелена*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: камни в желчных протоках.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: ангионевротический отек, дерматит, себорейный дерматит*.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: миалгия*, артралгия, тендинит*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: гипертонический мочевого пузыря*, никтурия*.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: выделения из влагалища, вульвовагинальный зуд, кальцификация молочной железы*, аденомиоз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: слабость*.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности аланинаминотрансферазы*, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы*, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы*, повышение активности креатинфосфокиназы в крови*, присутствие крови в моче*, эритроциты в моче*, повышение концентрации гастрина в крови*, повышение концентрации триглицеридов в крови*.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: растяжение связок, сотрясение мозга, ссадины, перелом стопы, травмы суставов, растяжение мышц.

Хирургические и медицинские процедуры: имплантация зуба.

2) Нежелательные явления и нежелательные реакции при эрозивной ГЭРБ

В международном клиническом исследовании фазы 3 с участием пациентов с эрозивной ГЭРБ в Индии, России и Южной Африке лечение тегопразаном в дозе 50 мг получали 128 пациентов. Выделяют следующие нежелательные явления и нежелательные реакции (отмеченные*), о которых сообщалось во время данного клинического исследования.

Часто регистрируемые нежелательные реакции ($\geq 1\%$) в группе лечения тегопразаном представлены в таблице 2.

Таблица 2. Нежелательные реакции (%), зарегистрированные у $\geq 1\%$ пациентов с эрозивной ГЭРБ, получавших тегопразан в дозе 50 мг

Система органов	Нежелательные явления и реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение*, дисгевзия*, головная боль*
Желудочно-кишечные нарушения	Дискомфорт в животе*, вздутие живота*, боль в животе*, боль в верхней части живота*, запор*, диарея*, сухость во рту*, отрыжка*, метеоризм*, тошнота*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Некардиогенная боль в груди

Менее распространенные нежелательные явления и нежелательные реакции (отмеченные *), зарегистрированные в ходе клинических исследований у $< 1\%$ пациентов после применения тегопразана, перечислены ниже по системам органов.

Инфекции и инвазии: инфекция мочевыводящих путей*.

Нарушения метаболизма и питания: снижение аппетита*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: астма*, кашель*, сухость в горле*.

Желудочно-кишечные нарушения: диспепсия*, обложенный язык*, дискомфорт в области языка*, рвота*.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: боль в шее*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: кристаллурия*.

Общие нарушения и реакции в месте введения: некардиогенная боль в груди*, измененное самочувствие*, пирексия*.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации конъюгированного билирубина*, повышение концентрации билирубина в крови*, повышение активности креатинфосфокиназы в крови*, повышение концентрации триглицеридов в крови*, белок в моче*.

3) Нежелательные явления и нежелательные реакции при пептической язве и/или хроническом атрофическом гастрите

В двух клинических исследованиях у пациентов с пептической язвой и/или хроническим атрофическим гастритом с положительным результатом на *H. Pylori* лечение тегопразаном в дозе 50 мг в комбинации с амоксициллином и кларитромицином получили 314 пациентов. Выделяют следующие нежелательные явления и нежелательные реакции на лекарственный препарат (отмеченные *), о которых сообщалось в ходе клинического исследования:

Часто регистрируемые нежелательные явления ($\geq 1\%$) в группе лечения тегопразаном, 50 мг, в комбинации с амоксициллином, 1 г и кларитромицином, 500 мг представлены в таблице 3.

Таблица 3. Нежелательные явления (%), зарегистрированные у $\geq 1\%$ пациентов в ходе клинических исследований

Система органов	Нежелательные явления и реакции
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея*, боль в верхней части живота*, вздутие живота*, диспепсия*, тошнота*, боль в животе*
Нарушения со стороны нервной системы	Дисгевзия*, головная боль*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Крапивница*

Менее распространенные нежелательные явления, зарегистрированные в ходе клинических исследований у $< 1\%$ пациентов после применения тегопразана в комбинации с амоксициллином и кларитромицином, перечислены ниже по системам органов.

Инфекции и инвазии: назофарингит, цистит, опоясывающий герпес, фолликулит*, ячмень, риносинусит, тонзиллит*.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): аденомы кишечника.

Нарушения метаболизма и питания: сахарный диабет 2 типа.

Психические нарушения: бессонница*.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение*, мигрень*, сонливость*, нарушение вкуса*.

Нарушения со стороны органа зрения: хориоидит*, поражение сетчатки*.

Нарушения со стороны сердца: учащенное сердцебиение*.

Нарушения со стороны сосудов: приливы*, гиперемия*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: дисфония, кашель, боль в ротоглотке.

Желудочно-кишечные нарушения: запор*, сухость во рту*, дискомфорт в животе*, анальное недержание*, дуоденит, гематокезия, парестезия слизистой оболочки рта*, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: стеатоз печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд*, эритема*, сыпь*, лекарственная сыпь*, токсическая кожная сыпь*.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: боль в спине, миалгия*, скелетно-мышечная скованность*.

Общие нарушения и реакции в месте введения: астения*, боль в груди*.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности креатинфосфокиназы в крови*, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы*.

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 лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщений о значительной передозировке тегопразаном не поступало. В ходе клинических испытаний были отмечены случаи приема до 400 мг тегопразана здоровыми взрослыми людьми.

Лечение

В случае передозировки тегопразаном следует наблюдать за пациентами, чтобы выявить симптомы отравления, и при необходимости провести поддерживающее лечение.

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 АТХ: A02BC09.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Тегопразан – калий-конкурентный блокатор протонной помпы (КБСК), который обратимо блокирует секрецию желудочной кислоты путем конкурентного связывания с калием в протонных помпах (H^+/K^+ -АТФазах), присутствующих в клетках стенки желудка. Тегопразан связывается с калием в зависимости от концентрации и блокирует секрецию соляной кислоты. Связывание имеет обратимый характер. Тегопразан ингибирует протонную помпу напрямую, без активации кислотой.

Клиническая эффективность

Эрозивная ГЭРБ

Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование фазы 3 с активным контролем продолжительностью до 8 недель проведено с участием 302 пациентов с эрозивной ГЭРБ для оценки применения тегопразана в дозах 50 мг и 100 мг или эзомепразола в дозе 40 мг. Совокупный показатель эффективности лечения на 8-й неделе составил 98,91 % (91 пациент/92 пациента), 98,90 % (90 пациентов/91 пациент) и 98,86 % (87 пациентов/88 пациентов) соответственно в группах тегопразана, 50 мг, 100 мг, и эзомепразола, 40 мг, демонстрируя тем самым не меньшую эффективность исследуемого препарата по сравнению с контролем (Таблица 4).

Таблица 4. Совокупная эффективность лечения эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на 8-й неделе

	Тегопразан		Эзомепразол
	50 мг	100 мг	40 мг
PPS	N = 92	N = 91	N = 88
Эффективность лечения эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [% (N)]	98,91 (91)	98,90 (90)	98,86 (87)
Разница по сравнению с	0,05	0,04	
95 % доверительный интервал	[-3,02, 3,11]	[-3,04, 3,12]	
Значение p^*	< 0,0001	< 0,0001	

* Граница не меньшей эффективности составляет -10 %, уровень значимости 0,025 (односторонний критерий), PPS: выборка пациентов, выполнивших требования протокола.

Рандомизированное, двойное слепое исследование фазы 3 проведено в Индии, России и Южной Африке с участием 255 пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, получавших тегопразан 50 мг или эзомепразол 40 мг. Совокупная частота заживления, подтвержденного эндоскопически, в группе тегопразана составила 99,1% с 95% доверительным интервалом: 92,17–99,43%, что выше частоты в группе эзомепразола 97,2% с 95% доверительным интервалом 92,17–99,43%.

В целом подтверждена статистическая гипотеза наименьшей эффективности тегопразана по сравнению с эзомепразолом (p -значение $< 0,0001$).

Таблица 5. Совокупная частота заживления эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на 8-й неделе

	Тегопразан	Эзомепразол
	50 мг	40 мг
PPS	N = 115	N = 109
Частота заживления эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [% (N)]	99,1 (114)	97,2 (106)
Различие долей [доверительный интервал 95 %]	1,88 [-1,63, 5,39]	
Значение p^*	$< 0,0001$	

* Граница не меньшей эффективности составляет -10 %, уровень значимости 0,025 (односторонний критерий), PPS: выборка пациентов, выполнивших требования протокола.

Неэрозивная ГЭРБ

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 продолжительностью до 4 недель проведено с участием 324 пациентов с неэрозивной ГЭРБ для оценки применения тегопразана в дозах 50 мг и 100 мг или плацебо. Частота встречаемости пациентов с полным купированием основных симптомов, изжоги и рефлюкса желудочного сока, на 4-й неделе составила 42,45 % (45 пациентов/106 пациентов), 48,48 % (48 пациентов/99 пациентов), 24,24 % (24 пациента/99 пациентов) соответственно в группе лечения тегопразаном в дозах 50 мг и 100 мг или плацебо, демонстрируя преимущество такой терапии (таблица 6).

Таблица 6. Доля пациентов с полным купированием основных симптомов на 4-й неделе лечения неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

	Тегопразан		Плацебо
	50 мг	100 мг	
FAS	N = 106	N = 99	N = 99
Купирование симптомов [% (N)]	42,45 (45)	48,48 (48)	24,24 (24)
Значение p^*	0,0058	0,0004	

* Критерий хи-квадрат, уровень значимости 0,05 (двусторонний критерий), FAS: популяция полного анализа

Язва желудка

Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование фазы 3 с активным контролем продолжительностью до 8 недель проведено с участием 306 пациентов с язвой желудка для оценки применения тегопразана в дозах 50 мг и 100 мг или лансопразола в дозе 30 мг. Совокупный показатель эффективности лечения на 8-й неделе составил 100,00 % (88 пациентов/88 пациентов), 97,85 % (91 пациент/93 пациента) и 100,00 % (85 пациентов/85 пациентов), соответственно, в группах лечения тегопразаном в дозах

50 мг и 100 мг или лансопразолом в дозе 30 мг, демонстрирующие не меньшую эффективность исследуемого препарата по сравнению с контролем (Таблица 7).

Таблица 7. Совокупный показатель эффективности лечения язвы желудка на 8-й неделе

	Тегопразан		Лансопразол, 30 мг
	50 мг	100 мг	
PPS	N=88	N=93	N=85
Эффективность лечения язвы желудка [% (N)]	100,00 (88)	97,85 (91)	100,00 (85)
Разница по сравнению с 95 % доверительным интервалом	0,00	-2,15 [-7,66, 2,43]	
Значение p*		< 0,0001	

* Граница не меньшей эффективности составляет -8,54 %, уровень значимости 0,025 (односторонний критерий), PPS: популяция в соответствии с протоколом

Эрадикация H. pylori при одновременной соответствующей антибактериальной терапии у пациентов с пептической язвой и/или хроническим атрофическим гастритом

Проведено два рандомизированных двойных слепых сравнительных исследования фазы 3 с активным контролем у пациентов с положительной реакцией на *H. pylori* для оценки применения тегопразана в дозе 50 мг или лансопразола в дозе 30 мг в комбинации с амоксициллином в дозе 1 г и кларитромицином в дозе 500 мг два раза в сутки в течение 7 дней. Показатели эрадикации *H. pylori* продемонстрировали, что тройная терапия на основе применения тегопразана в дозе 50 мг не уступает тройной терапии на основе лансопразола в дозе 30 мг (Таблица 8).

Таблица 8. Частота эрадикации *H. pylori*

	Исследование 1**		Исследование 2***	
	Тегопразан	Лансопразол	Тегопразан	Лансопразол
	50 мг в комбинации с амоксициллином, 1 г и кларитромицином, 500 мг	30 мг в комбинации с амоксициллином, 1 г и кларитромицином, 500 мг	50 мг в комбинации с амоксициллином, 1 г и кларитромицином, 500 мг	30 мг в комбинации с амоксициллином, 1 г и кларитромицином, 500 мг
PPS	N = 150	N = 150	N = 119	N = 112
Частота эрадикации <i>H. pylori</i> [% (N)]	69,33(104)	67,33 (101)	71,43 (85)	69,64 (78)
Разница по сравнению с 95 % доверительным интервалом	2,00 [-8,53,12,53]		1,79 [-9,98, 13,55]	
Значение p*	0,0127		0,0248	

* Граница не меньшей эффективности составляет -10 %, уровень значимости 0,025 (односторонний критерий), PPS: выборка пациентов, выполнивших требования протокола

** Исследование 1 проведено у пациентов с язвенной болезнью желудка или хроническим атрофическим гастритом.

*** Исследование 2 проведено у пациентов с пептической язвой, низкодифференцированной лимфоидной тканью желудка (MALT), хроническим атрофическим гастритом или ранним раком желудка с полной резекцией злокачественной ткани после эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR)/эндоскопической подслизистой диссекции (ESD).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) тегопразана после однократного приема здоровыми взрослыми добровольцами варьировало в диапазоне от 0,5 до 1,5 часов в испытанных дозах 50–400 мг. После однократного применения средняя C_{max} и средняя площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) имели тенденцию к частичному увеличению в пределах диапазона исследуемых доз. Через 7 дней многократного применения средняя C_{max} в плазме крови добровольцев каждой дозовой группы была сходной или сниженной по сравнению с таковой при однократном применении.

Влияние пищи на биодоступность оценивали после приема внутрь здоровыми взрослыми добровольцами тегопразана в дозе 200 мг натощак и после еды. Несмотря на то, что наблюдалась тенденция к увеличению $T_{C_{max}}$ и снижению C_{max} после приема пищи, клинически значимой разницы в площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» до последней измеримой концентрации (AUC_{last}) и фармакодинамическом параметре (времени поддержания внутрижелудочной кислотности выше pH 4) не зарегистрировано.

Влияние пищи на биодоступность оценивали после приема внутрь здоровыми взрослыми 50 мг тегопразана натощак и после еды. Несмотря на то, что наблюдалась тенденция к увеличению $T_{C_{max}}$ и снижению C_{max} после приема пищи, клинически значимой разницы в AUC_{last} и фармакодинамическом параметре (времени поддержания внутрижелудочной кислотности выше pH 4) не зарегистрировано.

Распределение

Доля тегопразана, не связывающегося с белками крови человека *in vitro*, составила 8,7–9,0 % в диапазоне концентраций 1–10 мкмоль/л.

Биотрансформация

Тегопразан преимущественно метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Основным метаболитом является метаболит M1 (деалкилированный метаболит).

Элиминация

После внутривенного введения тегопразана крысам и собакам количество неизмененного тегопразана, выводящегося с мочой, составляло менее 1 %. После перорального введения [^{14}C]-тегопразана крысам извлекаемость радиоактивности через 168 часов (от введения дозы) составила 93 % и 97 % у самок и самцов соответственно. От 22 до 24 % всей

радиоактивности выводится с мочой, а от 65 до 69 % выводится с калом как у самок, так и у самцов крыс. После перорального введения крысам с интубированными желчевыводящими протоками тегопразан выводился на 41,4 % с желчными кислотами, на 25,7 % с мочой и на 28,4 % с калом. Общая извлекаемость радиоактивности составила 97,7 %. Обнаруживали менее 1 % неизмененного тегопразана в желчных кислотах и моче, 15 % – в кале, 6 % метаболита М1 обнаружили в кале.

После приема тегопразана у здоровых мужчин период полувыведения неизмененного тегопразана и метаболита М1 из плазмы крови составил 4,1 и 22,8 часа соответственно. С мочой выводилось примерно 4,1 % неизмененного тегопразана, а общий клиренс (CL) составлял 1,1 л/час. С мочой выводилось около 2,3% основного метаболита М1, а CL составлял 0,5 л/час.

5.3. Данные доклинической безопасности

Фармакология

Согласно результатам стандартных фармакологических исследований безопасности тегопразан не оказывал влияния на центральную нервную систему, дыхательную и сердечно-сосудистую системы животных.

Мутагенез

Тегопразан не вызывал обратных мутаций у бактерий *Salmonella* и *Escherichia coli*. Тегопразан вызывал увеличение частоты хромосомных aberrаций в клетках линии CHL, но в микроядерном тесте *in vivo* способности тегопразана индуцировать появление микроядер в клетках костного мозга не наблюдалось.

Канцерогенез

В 2-летнем исследовании канцерогенности на крысах нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта возникали у самцов, получавших тегопразан в дозе 15 мг/кг/сут (примерно в 4,8 раза больше AUC рекомендуемой дозы для человека), и у самок, получавших тегопразан в дозе 6 мг/кг/сут (примерно в 6,8 раза больше AUC, рекомендуемой дозы для человека).

Нарушение фертильности

Влияния на фертильность и раннее эмбриональное развитие вплоть до применения высокой дозы 500 мг/кг/сут не зарегистрировано. В ходе исследований влияния на эмбриофетальное развитие у плодов крыс чаще регистрировали развитие коротких добавочных шейных ребер. Доза, не оказывающая явного нежелательного действия (NOAEL), у самок крыс составила 500 мг/кг/сут, что в 369 раз превышает показатель AUC рекомендуемой дозы для человека, а доза без наблюдаемого эффекта (NOEL) в отношении эмбриофетального развития составила 20 мг/кг/сут, что в 15,6 раз больше показателя AUC рекомендуемой дозы для человека.

В группе кроликов, получавших тегопразан в максимальной дозе (10 мг/кг/сут), влияния на развитие плода, несмотря на самопроизвольные аборт и симптомы потери массы тела не зарегистрировано. NOAEL для самок кроликов составила 5 мг/кг/сут, что в 2 раза превышает показатель AUC рекомендуемой дозы для человека, а NOAEL для эмбрионов и

плодов составила 10 мг/кг/сутки, что в 4,8 раз больше показателя AUC рекомендуемой дозы для человека.

В исследованиях влияния на материнскую функцию, пре- и постнатальное развитие на крысах установлено, что тегопразан и его метаболит M1 выделяются с грудным молоком. Установлено, что NOAEL составляет 20 мг/кг/сут, что в 8 раз превышает показатель AUC рекомендуемой дозы для человека на основании снижения выживаемости первого поколения крыс при максимальной дозе 60 мг/кг/сут.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гидроксипропилцеллюлоза

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай II розовый 85F240134:

Поливиниловый спирт частично гидролизованный

Титана диоксид (E171)

Макрогол/ПЭГ

Тальк

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ пленки // алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера вместе с листком-вкладышем упакованы в пачку картонную с контролем первого вскрытия (перфорация).

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

Индия

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд. / Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

8-2-337, Род № 3, Банжара Хиллс, Хайдерабад, Телангана-500034, Индия / 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana-500034, India

Телефон: +91 40 4900 2900

Факс: +91 40 4900 2999

Электронная почта: mail@drreddys.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

Телефон: +7 (495) 795-39-39

Электронная почта: adverse@drreddys.com

Республика Беларусь

Представительство компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» (Республика Индия) в Республике Беларусь

220035, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, офис 22, 53

Телефон: +375 17 336-17-24, 26, 28

Электронная почта: adverse@drreddys.com

Республика Казахстан

ТОО «Др Реддис Лабораторис Казахстан»

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 28В, офис 905

Телефон: +7 (727) 313 25 10, +7 701 757 19 56

Электронная почта: pharmacovigilance.kz@drreddys.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тегопрекс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.eec.eaeunion.org/>