

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дексилант, 30 мг, капсулы с модифицированным высвобождением.

Дексилант, 60 мг, капсулы с модифицированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: декслансопразол

Дексилант, 30 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит 30 мг декслансопразола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, натрий (см. раздел 4.4.).

Дексилант, 60 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит 60 мг декслансопразола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с модифицированным высвобождением

Дексилант, 30 мг, капсулы с модифицированным высвобождением:

капсулы с непрозрачной синей крышечкой и с непрозрачным серым корпусом. На крышечку тёмно-серыми чернилами нанесен логотип «ТАР», на корпус – надпись «30». Содержимое капсул – смесь гранул от белого до светло-коричневого цвета.

Дексилант, 60 мг, капсулы с модифицированным высвобождением:

капсулы с непрозрачными синими крышечкой и корпусом. На крышечку тёмно-серыми чернилами нанесен логотип «ТАР», на корпус – надпись «60». Содержимое капсул – смесь гранул от белого до светло-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Дексилант показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет по следующим показаниям:

- лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести;
- поддерживающая терапия заживления эрозивного рефлюксного эзофагита и облегчения симптомов изжоги;

– кратковременное лечение изжоги и кислотной регургитации, связанных с симптоматической неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести.

Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Курс лечения – 4 недели. Если за этот период не произошло полное выздоровление, лечение можно продолжить в течение еще 4 недель в той же дозе.

Поддерживающая терапия заживления эрозивного рефлюксного эзофагита и облегчения симптомов изжоги.

Для пациентов, которым необходимо длительное подавление кислотности, рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день с продолжительностью лечения до 6 месяцев.

Кратковременное лечение изжоги и кислотной регургитации, связанных с симптоматической неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день. Курс лечения – 4 недели.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью) коррекция не требуется.

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) суточная доза не должна превышать 30 мг декслансопразола. Клинические данные о приеме препарата у пациентов с нарушениями тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) отсутствуют, прием препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Лица пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста может потребоваться коррекция дозы в связи с возрастным снижением клиренса декслансопразола. При отсутствии особых клинических показаний суточная доза у пожилых пациентов не должна превышать 60 мг (см. раздел 5.2).

Дети

Подростки от 12 до 18 лет

Лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести.

Режим дозирования для подростков от 12 до 18 лет не отличается от взрослых.

Поддерживающая терапия заживления эрозивного рефлюксного эзофагита и облегчения симптомов изжоги.

Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день.

Продолжительность курса лечения определяется врачом.

Кратковременное лечение изжоги и кислотной реэргитации, связанных с симптоматической неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Режим дозирования для подростков от 12 до 18 лет не отличается от взрослых.

Дети от 0 до 12 лет

Безопасность и эффективность препарата Дексилант у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулу принимают целиком, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из нее гранулы в столовую ложку и смешать их с яблочным пюре, затем немедленно, не разжевывая, проглотить.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Злокачественные новообразования желудка

Перед началом лечения препаратом Дексилант следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку декслансопразол может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременный прием декслансопразола не рекомендуется с ингибиторами протеаз ВИЧ, абсорбция которых зависит от pH среды желудка (таких как атазанавир, нелфинавир) из-за значительного снижения их биодоступности (см. раздел 4.5).

Печеночная недостаточность

Декслансопразол с осторожностью назначают пациентам с нарушениями функций печени средней степени тяжести. Декслансопразол не рекомендуется для лечения пациентов с нарушениями функций печени тяжелой степени (см. разделы 4.2 и 5.2).

Бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Снижение кислотности желудочного сока, в том числе при приеме ингибиторов протонного насоса (ИПН), к которым относится декслансопразол, приводит к росту числа бактерий, входящих в состав нормальной флоры ЖКТ. Прием ИПН может сопровождаться небольшим повышением риска развития инфекционных заболеваний ЖКТ, вызванных бактериями рода *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Длительное лечение

Данные о безопасности приема препарата продолжительностью более 1 года ограничены, поэтому следует регулярно контролировать прием препарата и проводить тщательную оценку соотношения польза/риск.

Гипомагниемия

В редких случаях у пациентов наблюдалась тяжелая гипомагниемия при приеме препаратов ИПН, таких как декслансопразол, в течение не менее трех месяцев, а в большинстве случаев –

при приеме в течение года. Могут возникнуть серьезные симптомы гипомagneмизма, такие как утомляемость, делирий, конвульсии, головокружение и желудочковая аритмия, но они могут возникнуть внезапно, а также их можно пропустить. Гипомagneмизм может привести к развитию гипокальциемии и/или гипокалиемии (см. раздел 4.8). У большинства пациентов гипомagneмизм (и сопутствующие гипокальциемия и/или гипокалиемия) нормализовалась после восполнения недостатка магния и прекращения приема ИПН.

У пациентов, которым необходимо продолжительное лечение, или одновременно принимающих препараты ИПН с дигоксином или другими препаратами, способными вызвать гипомagneмизм (например, диуретики), необходимо контролировать концентрацию магния до начала и периодически во время лечения.

Влияние на всасывание витамина В₁₂

Деклансопрозол, как и другие препараты, блокирующие секрецию желудочного сока, может снижать всасывание витамина В₁₂ (цианокобаламина) из-за гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать при лечении пациентов со сниженными запасами данного витамина в организме или при длительном лечении пациентов с факторами риска развития дефицита витамина В₁₂, а также при наблюдении соответствующих клинических симптомов.

Нарушения со стороны ЖКТ

Очень редко сообщалось о случаях колита при лечении лансопрозолом. При терапии деклансопрозолом также возможно развитие этой нежелательной реакции. В случае тяжелой и/или непрекращающейся диареи следует рассмотреть возможность прекращения терапии.

Переломы

У пациентов, получающих высокие дозы препарата, или при длительной терапии ИПН в течение года и более возрастает риск остеопоротических переломов костей бедер, кистей и позвоночника у пожилых пациентов или при наличии других общепризнанных факторов риска.

По данным наблюдательных исследований, при приеме ИПН общий риск остеопоротических переломов может возрастать на 10–40%. Некоторая доля из этого увеличения риска может быть связана с другими факторами. Пациентам, находящимся в группе риска, следует назначить профилактическое лечение с учетом современных клинических рекомендаций, включая прием витамина Д и кальция в адекватных дозах.

Метотрексат

У некоторых пациентов отмечалось повышение концентрации метотрексата на фоне совместного приема с ИПН. При назначении метотрексата в высоких дозах следует решить вопрос о временной отмене лечения деклансопрозолом.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, связанных с приемом ИПН, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) и эритему многоформную (см. раздел 4.8). Следует прекратить прием деклансопрозола при первых признаках или симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций или других признаках гиперчувствительности и рассмотреть возможность дальнейшего обследования. Подострая кожная красная волчанка

Прием ИПН может быть связан с очень редкими случаями развития подострой кожной красной волчанки (ПККВ). При появлении очага заболевания, особенно на участках кожи, подвергавшихся воздействию солнечных лучей, и при наличии боли в суставах, пациент должен немедленно обратиться к врачу, и врачу следует рассмотреть возможность прекращения приема препарата Дексилант. Следует отметить, что в случае развития ПККВ

после лечения ИПН в дальнейшем может увеличиваться риск развития ПМКВ при приеме других ИПН.

Почечная недостаточность

У пациентов, принимавших декслансопразол, наблюдался острый тубулоинтерстициальный нефрит, который может возникнуть на любом этапе терапии декслансопразолом (см. раздел 4.8). Острый тубулоинтерстициальный нефрит может прогрессировать до почечной недостаточности. При подозрении на тубулоинтерстициальный нефрит следует прекратить прием декслансопразола и незамедлительно начать соответствующее лечение.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Необходимо учитывать, что повышенный уровень хромогранина А (CgA) может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей. В целях исключения такого влияния прием препарата Дексилант следует прекратить как минимум за 5 дней до определения уровня CgA (см. раздел 5.1). Если уровни CgA и гастрина не возвращаются к нормальным значениям после первого определения, то анализ следует повторить через 14 дней после прекращения приема ИПН.

Вспомогательные вещества

Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахарозы-изомальтозы не следует принимать данный лекарственный препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 капсулу, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

Влияние других медицинских препаратов на декслансопразол

В метаболизме декслансопразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP2C19

Ингибиторы изофермента CYP2C19 (например, флувоксамин) могут способствовать увеличению системного воздействия декслансопразола.

Индукторы изоферментов CYP2C19 и CYP3A4

Индукторы изоферментов CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) могут способствовать снижению концентрации декслансопразола в плазме крови.

Другие препараты

Сукральфат/антациды

Сукральфат/антациды могут уменьшать биодоступность декслансопразола, поэтому их следует назначать не менее чем за час до приема данного препарата.

Влияние декслансопразола на другие медицинские препараты

Лекарственные препараты с pH-зависимой абсорбцией

Одновременный прием декслансопразола может влиять на всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH среды желудка (например, сложные эфиры ампицилина, дигоксин, соли железа, кетоконазол, эрлотиниб).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Совместный прием декслансопразола не рекомендуется с теми ингибиторами протеазы ВИЧ, для которых абсорбция зависит от внутрижелудочного pH, таких как атазанавир или нелфинавир, из-за значительного снижения их биодоступности (см раздел 4.4).

Кетоконазол, итраконазол и эрлотиниб

Абсорбция кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба из желудочно-кишечного тракта усиливается в присутствии желудочной кислоты. При совместном приеме декслансопразола концентрация кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба может не достигать терапевтического уровня. Поэтому подобная комбинация не рекомендуется.

Дигоксин

При совместном приеме декслансопразола и дигоксина возможно повышение концентрации последнего в плазме крови. В связи с этим, в начале и в конце лечения декслансопразолом следует проверить уровень дигоксина в плазме и при необходимости корректировать его дозу.

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментами цитохрома P450

Во время исследования *in vitro* было установлено, что препарат Дексилант не оказывает ингибирующего действия на следующие изоформы цитохрома P450: 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 и 3A4. Следовательно, клинически значимого взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися при участии указанных изоформ, не ожидается. Кроме того, в исследованиях *in vivo* не выявлено влияния препарата Дексилант на фармакокинетику вводимого совместно фенитоина (субстрат CYP2C9) и теофиллина (субстрат CYP1A2). Клиническое исследование взаимодействия теофиллина и декслансопразола проводили без определения генотипов цитохрома CYP1A2. В исследовании *in vitro* была установлена потенциальная способность препарата Дексилант оказывать ингибирующее действие на CYP2C19.

Однако в исследовании *in vivo* межлекарственного взаимодействия с преимущественным участием быстрых и промежуточных метаболитов CYP2C19 влияния препарата Дексилант на фармакокинетику диазепама (субстрат CYP2C19) не установлено.

Такролимус

Одновременный прием с такролимусом может привести к увеличению концентрации такролимуса (субстрат CYP3A и Р-гликопротеина [P-gp]) в плазме крови, особенно у пациентов после трансплантации, которые являются умеренными или медленными метаболитами по изоферменту CYP2C19.

У таких пациентов необходимо контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови в начале или в конце лечения декслансопразолом.

Варфарин

В условиях клинического исследования не выявлено значимых различий фармакокинетики варфарина и величины международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимавших совместно препарат Дексилант и варфарин, и пациентов, принимавших варфарин и плацебо. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения МНО и протромбинового времени при совместном приеме ИПН и варфарина. В

связи с этим, рекомендуется мониторинг МНО и протромбинового времени в начале или в конце одновременного приема этих препаратов.

Клопидогрел

В ходе клинического исследования установлено, что одновременный прием декслансопразола (60 мг один раз в сутки) и клопидогрела (75 мг) приводит к снижению воздействия активного метаболита клопидогрела у здоровых добровольцев (значения AUC и C_{max} снижались примерно на 9% и 27%, соответственно). Клинически значимого влияния декслансопразола на фармакодинамику клопидогрела не выявлено. Коррекции дозы клопидогрела не требуется при назначении препарата Дексилант в зарегистрированных дозах.

Метотрексат

По данным сообщений о нежелательных реакциях, опубликованных результатов популяционных фармакокинетических исследований и ретроспективных анализов, одновременный прием ИПН и метотрексата (в основном, в высоких дозах – см. инструкцию по применению метотрексата) может приводить к повышению концентрации в сыворотке крови и сохранению высокой концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата в сыворотке крови, что, соответственно, может привести к развитию токсичности метотрексата. При необходимости приема высоких доз метотрексата рекомендуется временная отмена приема декслансопразола. Однако официальных исследований взаимодействия ИПН и метотрексата в высоких дозах не проводилось.

Лекарственные препараты, транспортируемые с помощью Р-гликопротеина

Лансопризол ингибирует белок-переносчик Р-гликопротеин (Р-gp) в условиях *in vitro*. При использовании декслансопразола возможен такой же эффект. Клиническая значимость этого потенциального взаимодействия не установлена.

Прочие препараты

Случаев клинически значимого взаимодействия декслансопразола с нестероидными противовоспалительными средствами не наблюдалось, хотя исследования межлекарственного взаимодействия отсутствуют.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении декслансопразола у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или косвенных вредных эффектов (см. раздел 5.3). В качестве предупредительной меры предпочтительно не применять препарат Дексилант во время беременности.

Кормление грудью

Сведения о проникновении декслансопразола в грудное молоко человека отсутствуют. Данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении лансопризола в грудное молоко.

При использовании препарата кормящей матерью не исключен риск для новорожденного/грудного ребенка.

Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Дексилант, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

В исследованиях на животных лансопразол не вызывал нарушений фертильности (см. раздел 5.3). Аналогично не ожидается неблагоприятного воздействия декслансопразола на фертильность.

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

Могут возникнуть нежелательные реакции, такие как головокружение, вертиго, нарушение зрения, сонливость (см. раздел 4.8). В этих условиях способность реагировать может быть снижена.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Взрослые

Безопасность лекарственного препарата Дексилант в дозах 30, 60 или 90 мг оценивали в ходе клинических исследований у пациентов, получавших лечение длительностью до 1 года. В этих клинических исследованиях нежелательные реакции, связанные с терапией препаратом Дексилант, были, в основном, от легкой до умеренной степени тяжести, с общей частотой возникновения, аналогичной плацебо и лансопразолу. К наиболее часто возникавшим нежелательным реакциям относятся диарея, боль в животе, головная боль, тошнота, дискомфорт в области живота, метеоризм и запор. Частота возникновения данных нежелательных реакций не зависела ни от пола, ни от возраста, ни от расы.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возникавшие при лечении препаратом Дексилант (30 мг, 60 мг или 90 мг) в ходе клинических исследований и опыта пострегистрационного применения, перечислены ниже в соответствии с терминами предпочтительного употребления Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA), системно-органными классами и абсолютной частотой встречаемости.

Частоту определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Ко всем нежелательным реакциям, наблюдаемым в пострегистрационном периоде, невозможно применить критерии оценки частоты развития нежелательных реакций, поэтому частота их развития указана как «частота неизвестна». Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции перечислены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Аутоиммунная гемолитическая анемия ^{1,2} Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура ²
Нарушения со стороны иммунной				Анафилактическая реакция ² Гиперчувствитель-

системы				Анафилактический шок ²
Нарушения метаболизма и питания				Гипомагниемия ² Гипонатриемия ² Гипокальциемия ^{2,3} Гипокалиемия ^{2,3}
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Перелом бедренной кости, костей запястья или позвоночника (см. раздел 4.4)		
Психические нарушения		Бессонница Депрессия	Слуховые галлюцинации	Зрительные галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Измененные вкусовые ощущения	Конвульсии Парестезия	
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения	Помутнение поля зрения ²
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Вертиго	Глухота ²
Нарушения со стороны сосудов		Гипертония Приливы жара		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея ¹ Боль в животе ¹ Тошнота Дискомфорт в области живота Метеоризм Запор Полипы фундальных желез желудка (доброкачественные)	Рвота Сухость во рту	Кандидоз	

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Изменение показателей функциональной активности печени		Лекарственный гепатит ²
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Крапивница Зуд Сыпь		Подострая кожная красная волчанка (см. раздел 4.4) Синдром Стивенса-Джонсона ² Токсический эпидермальный некролиз ² Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) ² Эритема многоформная
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Тубулоинтерстициальный нефрит ² (с риском прогрессирования до почечной недостаточности)	Эректильная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения Изменение аппетита		

¹см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»

²нежелательные реакции, наблюдавшиеся при пострегистрационном применении декслансопрозола (поскольку сообщения о таких реакциях направляются добровольно популяцией неизвестного размера, частоту возникновения невозможно оценить на основании имеющихся данных)

³гипокальциемия и/или гипокалиемия могут быть связаны с гипомагниемией (см. раздел 4.4)

Описание отдельных нежелательных реакций

Диарея и боль в животе

В клинических исследованиях III фазы наиболее часто поступали сообщения о возникновении такой нежелательной реакции как диарея (за исключением инфекционной диареи), большинство случаев были несерьезными. Всего несколько пациентов (2,4 %) досрочно прекратили участие в исследовании по причине возникновения нежелательных реакций при приеме декслансопрозола. Наиболее частыми ($\geq 0,5$ %) нежелательными реакциями, приводившими к досрочному прекращению участия в исследовании, были диарея, боль нижней части живота и желудке. Первичное возникновение диареи и боли в животе не зависело от длительности воздействия, а большинство из этих нежелательных реакций были от легкой до умеренной степени тяжести. Очевидные тенденции дозозависимости частоты возникновения данных нежелательных реакций для всех доз декслансопрозола не наблюдали.

Гиперчувствительность

В ходе пострегистрационного применения сообщали о случаях тяжелых реакций

гиперчувствительности. Реакции гиперчувствительности чаще возникали у женщин (74 %). Большинство серьезных случаев купировали стероидами и/или антигистаминными препаратами и отменой лекарственного препарата. У пациентов регистрировали тяжелые реакции в виде синдрома Стивенса-Джонсона (ССД), токсического эпидермального некролиза (ТЭН), лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) и эритемы многоформной.

Гемолитическая анемия

В ходе пострегистрационного применения сообщали о нескольких случаях тяжелой гемолитической анемии, возникавшей после приблизительно четырех – семи месяцев приема декслансопрозола 60 мг.

Дети

Профиль безопасности у подростков в возрасте от 12 до 18 лет аналогичен профилю безопасности у взрослых. При проведении клинических исследований с участием 166 подростков единственной нежелательной реакцией, возникшей более, чем у одного пациента, была боль в животе. Другие нежелательные реакции, которые возникли у одного пациента каждая, включали диарею, крапивницу, сухость во рту и головную боль.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

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

Телефон: +7 (7172) 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Эффекты, связанные с передозировкой декслансопрозола у людей, неизвестны (хотя вероятно, что симптомы острой токсичности будут протекать в легкой форме), соответственно четкие рекомендации по их лечению отсутствуют.

Сообщений о значимых случаях передозировки в результате приема препарата Дексилант отмечено не было. Многократный прием дозы по 120 мг и однократный прием в дозе 300 мг

не вызывали тяжелых нежелательных реакций. Наблюдалась серьезная нежелательная реакция в виде повышения артериального давления при приеме препарата Дексилант 60 мг 2 раза в день. К несерьезным нежелательным реакциям при приеме препарата Дексилант 60 мг 2 раза в день относились приливы жара, ушибы, боль в ротоглотке и потеря веса.

При подозрении на передозировку необходимо обеспечить контроль за состоянием пациента.

Декслансопразол практически не выводится посредством гемодиализа. При необходимости назначают промывание желудка, прием активированного угля и симптоматическая терапия.

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: A02BC06

Механизм действия

Декслансопразол – это R-энантиомер лансопразола. Декслансопразол является ИПН, подавляя секрецию желудочного сока путем угнетения фермента H^+/K^+ -АТФ-азы в париетальных клетках желудка. Ингибирование фермента является дозозависимым и обратимым. Препарат влияет на базальную и стимулированную секрецию желудочной кислоты. Декслансопразол концентрируется в париетальных клетках, где в кислой среде превращается в активную форму и ингибирует активность H^+/K^+ -АТФазы, взаимодействуя с ее сульфгидрильными группами.

Фармакодинамические эффекты

Антисекреторная активность

Антисекреторная активность препарат Дексилант изучена у здоровых добровольцев, ежедневно принимавших декслансопразол в дозе 60 мг или лансопразол в дозе 30 мг в течение 5 дней. В группе препарата Дексилант среднее внутрижелудочное значение pH составило 4,55, а в группе лансопразола 4,13. В группе препарата Дексилант средний процент суточного времени с внутрижелудочным pH >4 составило 71% (17 часов), а в группе лансопразола – 60% (14 часов).

Влияние на уровень сывороточного гастрина

Влияние препарата Дексилант на уровень гастрина в сыворотке крови изучено в клинических исследованиях с участием пациентов, принимавших препарат в течение 12 месяцев. В ходе исследования было выявлено увеличение исходного среднего значения концентрации гастрина натошак на фоне приема препарата Дексилант в дозах 30 мг и 60 мг. У пациентов, принимавших препарат более 6 месяцев, исходные средние значения уровней гастрина в сыворотке крови увеличивались приблизительно в первые 3 месяца лечения и сохранялись на достигнутом уровне весь оставшийся период лечения. Средние значения уровня гастрина в сыворотке крови снижались до исходного уровня в течение месяца после отмены препарата.

При приеме антисекреторных препаратов уровень гастрина в сыворотке крови повышается в ответ на снижение секреции желудочного сока. Также происходит повышение уровня сывороточного хромогранина А (CgA) в результате снижения кислотности в желудке. Повышенный уровень CgA может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей.

Опубликованные данные предполагают, что прием ИПН следует прекратить за 5–14 дней до определения уровня CgA, это позволяет вернуть к норме ложно повышенный уровень концентрации CgA, возникающий после приема ИПН.

Влияние на энтерохромаффиноподобные клетки (ECL-клетки)

В гастробиоптатах, полученных у пациентов, которые принимали препарат Дексилант в дозах 30 мг, 60 мг или 90 мг в течение 12 месяцев, не обнаружено признаков гиперплазии ECL-клеток.

Влияние на реполяризацию сердца

Изучено влияние препарата Дексилант на удлинение интервала QT/QTc у здоровых добровольцев. В ходе исследования обнаружено, что препарат Дексилант в дозах 90 мг и 300 мг не вызывает задержки реполяризации сердца по сравнению с плацебо. В группе положительного контроля (моксифлоксацин) выявлено достоверное увеличение среднего значения максимального и усредненного интервала QT/QTc по сравнению с плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение эрозивного эзофагита

Эффективность препарата оценивали в двух восьминедельных многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, активно-контролируемых исследованиях с участием пациентов с эндоскопически подтвержденным эрозивным рефлюкс-эзофагитом. Степень тяжести заболевания оценивали по критериям Лос-Анджелесской классификации (классы A-D). Пациенты были рандомизированы в одну из трех групп лечения: 60 мг препарата Дексилант ежедневно, 90 мг препарата Дексилант ежедневно или 30 мг лансопризола ежедневно. В исследование было включено всего 4092 пациента в возрасте от 18 до 90 лет (средний возраст 48 лет). Доля пациентов мужского пола составила 54%. До начала лечения у 71% пациентов был диагностирован эрозивный эзофагит легкой степени (класс A или B по Лос-Анджелесской классификации), у 29% - эзофагит средней и тяжелой степени (класс C или D по Лос-Анджелесской классификации).

Через 8 недель лечения частота заживления, рассчитанная при помощи анализа таблиц вероятности дожития, составила 92,3% и 93,1% в группах, получавших 60 мг препарата Дексилант, по сравнению с 86,1% и 91,5% в группах, получавших 30 мг лансопризола (первичная точка). В обоих исследованиях продемонстрировано отсутствие превосходства препарата сравнения над препаратом Дексилант. При сравнении групп лечения с помощью логарифмического рангового критерия статистически значимого преимущества не обнаружено.

Через 4 недели лечения частота заживления (вторичная конечная точка), рассчитанная при помощи анализа таблиц вероятности дожития, составила 77,0% и 80,1% в группах препарата Дексилант по сравнению с 76,5% и 77,0% в группах, получавших 30 мг лансопризола.

В первом исследовании частота заживления эрозий при средней и тяжелой степени эрозивного рефлюкс-эзофагита через 8 недель лечения (вторичная конечная точка) по таблицам вероятности дожития составила 88,9% в группе, получавшей 60 мг препарата Дексилант, и 74,5% в группе, получавшей 30 мг лансопризола. Эти различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,011$). Во втором исследовании частота заживления через 8 недель лечения по таблицам вероятности дожития составила 87,6% в группе, получавшей 60 мг препарата Дексилант, и 87,7% в группе, получавшей 30 мг лансопризола, однако различия между группами не были статистически значимыми.

В ходе исследования не выявлено дополнительных клинических преимуществ дозы препарата Дексилант 90 мг над дозой 60 мг.

Поддерживающая терапия заживления эрозивного рефлюксного эзофагита

Эффективность препарата оценена в ходе многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие пациенты с эндоскопически подтвержденным выздоровлением, участвующие в исследовании по лечению эрозивного рефлюкс-эзофагита. В данном исследовании изучали сравнительную эффективность препарата Дексилант при ежедневном приеме в дозах 30 и 60 мг и плацебо при поддержании клинико-эндоскопической ремиссии в течение 6 месяцев. В исследование было включено всего 445 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст 49 лет). Доля пациентов женского пола составила 52%.

По данным анализа таблиц дожития, на шестом месяце лечения частота поддержания ремиссии в группах, получавших 30 и 60 мг Дексилант (74,9% и 82,5%, соответственно), была выше, чем в группе плацебо (27,2%) ($p < 0,00001$).

По данным анализа таблиц дожития, на шестом месяце лечения частота поддержания ремиссии у пациентов с исходным диагнозом эрозивного рефлюкс-эзофагита тяжелой степени (классы C или D), получавших 30 мг и 60 мг препарата Дексилант, была достоверно выше, чем в группе плацебо.

У пациентов, получавших препарат Дексилант в дозах 30 мг и 60 мг, наблюдали достоверно меньшую частоту рецидивов изжоги в период лечения ($p < 0,00001$). Медианные значения количества дней с 24-часовым интервалом без изжоги (%) в группах, получавших 30 мг препарата Дексилант, 60 мг препарата Дексилант и плацебо, составили 96,1%, 90,9% и 28,6%, соответственно. Медианные значения количества ночей без изжоги (%) в группах, получавших 30 мг препарата Дексилант, 60 мг препарата Дексилант и плацебо, составили 98,9%, 96,2% и 71,7%, соответственно.

В другом исследовании оценивали эффективность препарата Дексилант в дозах 60 и 90 мг по сравнению с плацебо ($N = 451$). Эффективность препарата Дексилант в дозе 60 мг при поддержании клинико-эндоскопической ремиссии эрозивного рефлюкс-эзофагита и купирования изжоги была сравнима с таковой в предыдущем исследовании. Дополнительных клинических преимуществ дозы препарата Дексилант 90 мг над дозой 60 мг не обнаружено.

Симптоматическое лечение неэрозивной ГЭРБ

Эффективность препарата Дексилант при лечении ГЭРБ с клинически манифестным течением оценивали в ходе четырехнедельного многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования среди пациентов с диагнозом клинически манифестной ГЭРБ. Диагноз был основан на наличии соответствующих симптомов на момент рандомизации (основная жалоба на изжогу, персистирующую в течение 6 месяцев и более, с частотой не менее 4 дней в неделю при эндоскопически подтвержденном отсутствии эрозий в пищеводе). Однако указанные критерии не исключали случаев, когда симптомы могли быть не связаны с кислотным рефлюксом. Пациенты были рандомизированы в одну из трех групп лечения: препарат Дексилант 30 мг ежедневно, препарат Дексилант 60 мг ежедневно или плацебо. В исследование было включено всего 947 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст 48 лет). Доля пациентов женского пола составила 71%.

Частоту симптомов оценивали по ежедневному дневнику пациента за 4 недели лечения. Было установлено, что препарат Дексилант в дозе 30 мг достоверно превосходил плацебо по количеству дней с 24-часовым интервалом без изжоги и ночи без изжоги (54,9% и 80,8% соответственно) по сравнению с плацебо (18,5% и 51,7% соответственно). На протяжении 4 недель лечения в группе, получавшей препарат Дексилант в дозе 30 мг, процент пациентов, у которых зафиксированы 24-часовые интервалы без изжоги, был выше, чем в группе плацебо. В ходе исследования не выявлено дополнительных клинических преимуществ дозы препарата Дексилант 60 мг над дозой 30 мг.

В другом четырехнедельном многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали пациенты с анамнезом ночной изжоги, у которых на момент рандомизации не менее 3 ночей в неделю были нарушения сна, вызванные симптомами ГЭРБ. Пациенты были отобраны в случайном порядке для получения либо препарата Дексилант в дозе 30 мг, либо плацебо. В исследование было включено всего 305 пациентов в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст 45 лет). Доля пациентов женского пола составила 63,9%. Частоту симптомов оценивали по ежедневному дневнику пациента за 4 недели лечения. У пациентов, получавших препарат Дексилант в дозе 30 мг, процент ночей без изжоги был достоверно меньше, чем в группе плацебо (73,1% против 35,7%).

Проведено еще одно многоцентровое простое слепое исследование с участием 178 пациентов с анамнезом клинически манифестной ГЭРБ, у которых во время подготовительного периода наблюдался адекватный контроль симптомов ГЭРБ на фоне двукратного суточного приема любого ИПН, кроме препарата Дексилант. После окончания подготовительного периода пациенты были рандомизированы для получения маскированного препарата Дексилант в дозе 30 мг (утром) или плацебо (вечером) ежедневно в течение 6 недель. Под адекватным контролем симптомов ГЭРБ подразумевалось, что за последние 4 недели шестинедельного подготовительного периода и периода лечения среднее количество эпизодов изжоги за неделю составило ≤ 1 . В анализ эффективности включили данные 142 пациентов (56% женщин) в возрасте от 22 до 90 лет (средний возраст 53 года). По данным анализа, у 88% из них сохранялся адекватный контроль симптомов после перехода с ежедневного двукратного приема других ИПН на ежедневный однократный прием препарата Дексилант в дозе 30 мг

Дети

Лечение эрозивного рефлюксного эзофагита, поддерживающая терапия заживления эрозивного рефлюксного эзофагита и облегчения симптомов изжоги

В многоцентровое 24-недельное исследование с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Дексилант 60 мг в сутки в течение 8 недель были включены 62 подростка с подтвержденным анамнезом ГЭРБ продолжительностью не менее 3 месяцев и эндоскопически подтвержденным эрозивным рефлюксным эзофагитом. 61% пациентов в возрасте от 12 до 17 лет (медиана возраста 15 лет) были мужского пола. На основании Лос-Анджелесской классификации у 96,8% пациентов с эрозивным рефлюкс эзофагитом был установлен умеренный эрозивный рефлюкс эзофагит (классы A-D), у 3,2% пациентов был выявлен умеренный тяжелый эрозивный рефлюкс эзофагит перед началом лечения. Ответ на лечение эрозивного рефлюкс эзофагита у подростков составил 87,9%, как и у взрослых, при лечении менее 8 недель.

После первых 8 недель лечения пациенты с эндоскопически подтвержденным заживлением эрозивного рефлюксного эзофагита были рандомизированы для получения лечения препаратом Дексилант 30 мг или плацебо один раз в день в течение дополнительных 16 недель. 82% пациентов, получавших лечение препаратом Дексилант 30 мг ответили на лечение через три месяца терапии, против 58% получавших плацебо, подтвержденных эндоскопически. В течение периода 16 недель среднее процентное значение периода без изжоги составило 86,6% среди пациентов, принимавших препарат Дексилант 30 мг, по сравнению с 68,1% пациентов, получавших плацебо. Результаты ответов на лечения и рельеф изжоги был одинаковым с взрослыми.

Симптоматическое лечение неэрозивной ГЭРБ

В неконтролируемом, открытом, многоцентровом исследовании 104 пациента подросткового возраста с симптоматической НЭРБ принимали препарат Дексилант 30 мг один раз в сутки для оценки безопасности и эффективности в течение 4 недель. У пациентов в истории болезни были задокументированы симптомы НЭРБ как минимум в течение 3 месяцев до обследования, отмечалась изжога минимум 3 дня из 7 во время обследования и отсутствие эзофагеальной

эрозии подтверждено эндоскопически. Возраст пациентов составил от 12 до 17 лет (медиана возраста 15 лет), из них 70% - женского пола. В течение 4 недель лечения медиана процентного значения 24-часового периода без изжоги составила 47,3%, что соответствовало взрослым пациентам.

5.2. Фармакокинетические свойства

Форма выпуска препарата Дексилант с использованием технологии двойного замедленного высвобождения обеспечивает профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени с двумя четкими пиками; первый пик наблюдается через 1–2 часа после приема препарата, второй – через 4–5 часов.

Абсорбция

После перорального приема препарата Дексилант в дозах 30 мг и 60 мг у здоровых добровольцев средние значения C_{max} и AUC декслансопразола увеличивались пропорционально дозе. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 4–6 часов.

Распределение

Связывание декслансопразола с белками плазмы крови у здоровых добровольцев составляет 96,1–98,8 % и не зависит от концентрации в диапазоне 0,01–20 мкг/мл. У пациентов с симптоматической ГЭРБ кажущийся объем распределения после многократного приема препарата составил 40,3 л.

Биотрансформация

Декслансопразол интенсивно метаболизируется в печени до неактивных метаболитов в результате процессов окисления, восстановления и последующего образования сульфатных, глюкоронидных и глутатионовых соединений. Окисление осуществляется с помощью ферментной системы цитохрома P450, которая участвует как в процессе гидроксилирования (преимущественно изофермент CYP2C19), так и в процессе окисления (изофермент CYP3A4). Изофермент CYP2C19 является полиморфным печеночным изоферментом, который существует в 3 фракциях, проявляющих разные свойства при метаболизме субстратов: быстрые (*1/*1), умеренные (*1/мутантный) и медленные (мутантный/мутантный) метаболизаторы. У средних и медленных метаболизаторов системное накопление декслансопразола обычно выше.

Декслансопразол является основным компонентом в плазме крови независимо от типа метаболизатора по изоферменту CYP2C19. В случае со средними и сильными метаболизаторами по изоферменту CYP2C19 основным метаболитом в плазме крови является 5-гидроксидекслансопразол и его глюкуроновое соединение. При слабых метаболизаторах по изоферменту CYP2C19 – декслансопразола сульфон.

Элиминация

Период полувыведения препарата – 1–2 ч.

Клиренс после 5 дней приема декслансопразола составляет 11,4 и 11,6 л/ч для дозировки 30 мг и 60 мг соответственно.

Препарат выводится через почки (около 51 %) и 48 % выводится через кишечник.

Линейность/нелинейность

При ежедневном приеме однократных и многократных доз от 30 до 120 мг декслансопразола средние значения C_{max} и AUC декслансопразола у здоровых добровольцев увеличивались приблизительно пропорционально увеличению дозы в указанном диапазоне доз. Фармакокинетические свойства декслансопразола зависят от дозы и времени; расчетное

значение конечного периода полувыведения препарата составляет 1–2 часа. В связи с этим при ежедневном приеме деклансопрозола один раз в сутки кумуляция действующего вещества была незначительной или вовсе отсутствовала, поскольку после однократного и многократного приема препарата значения C_{max} и AUC в равновесном состоянии были сходными.

Влияние пищи на фармакокинетику

Препарат Дексилант можно принимать вне зависимости от приема пищи. При изучении влияния приема пищи на фармакокинетику препарата Дексилант, в различное время после приема пищи значения C_{max} увеличивались на 12–55%, а значения AUC – на 9–37% по сравнению со значениями этих показателей после приема препарата Дексилант натощак. При этом существенных различий в отношении внутрижелудочного pH не выявлено. В ходе дополнительного исследования было показано, что прием препарата Дексилант до завтрака, обеда и ужина или вечернего перекуса не влияет на системное действие деклансопрозола и не вызывает клинически значимого изменения результатов 24-часовой внутрижелудочной pH-метрии.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

После однократного приема препарата Дексилант внутрь в дозе 60 мг конечный период полувыведения деклансопрозола у пожилых здоровых добровольцев обоих полов был достоверно больше (2,23 часа), чем у добровольцев более молодого возраста (1,5 часа). Кроме того, у пожилых участников этого исследования наблюдалась более высокое системное действие (AUC) деклансопрозола (на 34,5% выше, чем у более молодых добровольцев). При лечении пациентов пожилого возраста не следует превышать суточную дозу 60 мг, если нет особых клинических показаний.

Почечная недостаточность

Деклансопрозол метаболизируется преимущественно в печени до неактивных метаболитов. Поскольку после перорального приема деклансопрозола в моче не обнаруживается фармакологически активного исходного вещества, можно полагать, что метаболизм деклансопрозола не изменяется при почечной недостаточности. Изучение фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек не проводилось (см. раздел 4.4).

Печеночная недостаточность

В исследовании пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести после однократного приема препарата Дексилант внутрь в дозе 60 мг содержание связанной и несвязанной фракций деклансопрозола в плазме крови (AUC) было практически в два раза больше по сравнению с группой пациентов с нормальной функцией печени. При этом межгрупповые различия в концентрации деклансопрозола не были связаны с различиями в связывании с белками плазмы крови. При нарушении функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы препарата Дексилант не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести препарат назначают в суточной дозе 30 мг. Из-за отсутствия клинических исследований по приему деклансопрозола при печеночной недостаточности тяжелой степени тяжести (см. раздел 4.4) таким пациентам назначать препарат не рекомендуется.

Дети

Фармакокинетика применения деклансопрозола исследовалась у 36 пациентов с симптоматической ГЭРБ в возрасте от 12 до 17 лет в многоцентровом исследовании. Препарат Дексилант применялся выборочно однократно в дозировке 30 мг или 60 мг в течение 7 дней. В подростковом возрасте значение деклансопрозола C_{max} составил от 81% до 105% от C_{max} значения взрослого, значение AUC составил от 78% до 88% от AUC значения взрослого, и

клиренс (CL/F) был от 112% до 132% от CL/F значения взрослого. В целом, фармакокинетика у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет была схожа со здоровыми взрослыми.

Пол

После однократного приема препарата Дексилант в дозе 60 мг у добровольцев женского пола системная экспозиция (AUC) препарата была выше, чем у мужчин и составила 42,8%. Коррекции дозы препарата в зависимости от пола не требуется.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, репродуктивной и внутриутробной токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Лансопразол – рацемическая смесь R- и S-энантиомеров. После перорального приема лансопразола основным компонентом, циркулирующим в плазме крови человека и животных, является декслансопразол, R-энантиомер лансопразола. Таким образом, доклинические исследования с применением лансопразола включают оценку канцерогенного потенциала декслансопразола.

При введении лансопразола у крыс наблюдали дозозависимую гиперплазию ECL-клеток слизистой оболочки желудка и карциноидные опухоли из ECL-клеток на фоне гипергастринемии, вызванной ингибированием секреции кислоты. Кроме того, у животных развивалась кишечная метаплазия, гиперплазия клеток Лейдига в яичках и доброкачественные лейдигомы. Через 18 месяцев лечения у крыс развивалась атрофия сетчатки. При введении лансопразола обезьянам, собакам и мышам подобного эффекта не наблюдали.

В ходе исследования канцерогенности лансопразола на мышах выявлена дозозависимая гиперплазия ECL-клеток, опухоли печени и аденома сети семенника (*rete testis*).

Клиническая значимость этих данных неизвестна.

В условиях *in vitro* лансопразол оказывал мутагенное действие в тесте Эймса, а также индуцировал хромосомные aberrации в лимфоцитах крови человека в условиях *in vitro*. Лансопразол не проявлял генотоксичности в условиях *ex vivo* (тест репаративного синтеза ДНК (UDS, unscheduled DNA synthesis) в культуре гепатоцитов крысы), *in vivo* (микроядерный тест на мышах), а также в тесте на индукцию хромосомных aberrаций в клетках костного мозга крысы.

Декслансопразол оказывал мутагенное действие в тесте Эймса и в *in vitro* тесте на индукцию хромосомных aberrаций в клетках яичника китайского хомячка. Декслансопразол не проявлял мутагенности в *in vivo* микроядерном тесте на мышах.

Влияние декслансопразола на репродуктивную функцию кроликов оценивали после введения препарата в дозах, превышавших максимальные рекомендованные для человека дозы в 9 раз (т.е. 60 мг в сутки, исходя из площади поверхности тела (ППТ)). Отрицательного воздействия декслансопразола на развитие плода не обнаружено. Кроме того, проведены исследования на беременных самках крысы и кролика, которым перорально вводили лансопразол в дозах, превышавших рекомендованную для человека дозу в 40 и 16 раз, соответственно, исходя из ППТ. По данным этих исследований, прием лансопразола не оказывал отрицательного влияния на фертильность и развитие плода у подопытных животных.

Исследования на молодых животных

Исследования лансопразола на молодых крысах (8-недельное исследование, 6-недельное исследование титрования токсикокинетической дозы, исследование чувствительности к

развитию), охватывающие педиатрическую популяцию в возрасте до 12 лет, показали повышенную частоту утолщения сердечного клапана. Результаты изменились или имели тенденцию к обратимости после 4-недельного периода выздоровления без лекарств. Молодые крысы моложе 21 дня после рождения (возраст, эквивалентный примерно 2 годам у человека) были более чувствительны к развитию утолщения сердечного клапана. Предел безопасности ожидаемого воздействия деклансопразола на человека находится в диапазоне 2-3-кратного воздействия в исследованиях на несовершеннолетних, основанных на AUC при уровне отсутствия наблюдаемого эффекта (NOEL) (8-недельное исследование, исследование продолжительностью 6 недель с постепенным повышением дозы для оценки токсикокинетики) или уровень наименьшего наблюдаемого эффекта (LOEL) (исследование чувствительности развития).

Актуальность этих результатов для педиатрических пациентов в возрасте до 12 лет неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дексилант, 30 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Содержимое капсулы:

сахарная крупка¹ (от 500 мкм до 710 мкм)

магния карбонат

сахароза

гипролоза низкозамещенная

гипролоза

гипромеллоза 2910

тальк

титана диоксид

дисперсия метакриловой кислоты сополимера²

макрогол-8000

полисорбат-80

кремния диоксид коллоидный

метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:2]

метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1]

триэтилцитрат

Оболочка капсулы:

каррагинан

калия хлорид

титана диоксид

краситель FD & C синий № 2 алюминиевый лак

вода очищенная

гипромеллоза

краситель железа оксид черный

чернила серые очищенные для маркировки³

Дексилант, 60 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Содержимое капсулы:

сахарная крупка¹ (от 500 мкм до 710 мкм)

магния карбонат

сахароза

гипролоза низкозамещенная

гипролоза

гипромеллоза 2910
тальк
титана диоксид
дисперсия метакриловой кислоты сополимера²
макрогол-8000
полисорбат-80
кремния диоксид коллоидный
метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:2]
метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1]
триэтилцитрат
Оболочка капсулы:
каррагинан
калия хлорид
титана диоксид
краситель FD & C синий № 2 алюминиевый лак
вода очищенная
гипромеллоза
чернила серые очищенные для маркировки³

¹Сахарная крупка содержит:

сахароза
крахмал кукурузный

²Дисперсия метакриловой кислоты сополимера содержит:

метакриловая кислота
этилакрилат
натрия лаурилсульфат
полисорбат-80

³Чернила серые очищенные для маркировки содержат:

краситель железа оксид красный
краситель железа оксид желтый
краситель FD & C синий № 2 алюминиевый лак
воск карнаубский
шеллак
глицерил моноолеат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 капсул с модифицированным высвобождением в блистер, состоящий из ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ ламинированной термоформирующейся пленки и алюминиевой ламинированной фольги.

По 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) помещают в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Фармасьютикалс С.Ш.А., Инк./
Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
500 Kendall Street, Cambridge, MA, 02142, USA

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

Юридический (фактический) адрес: 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Тел: +7 (495) 933 55 11

Факс: +7 (495) 502 16 25

Адрес электронной почты: russia@takeda.com

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

Юридический (фактический) адрес: 050000, г. Алматы, ул. Кунаева, д. 77

Тел: + 7 (727) 244 40 04

Адрес электронной почты: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001107)-(РГ-RU)

ЛП-№(001107)-(ГП-KZ)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Дексилант доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://pharma.eaeunion.org/pharma/register/26/ru/register> (для Республики Казахстан) и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://grls.rosminzdrav.ru> (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC) (для Российской Федерации).