МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000831-101016
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Онтайм

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Онтайм

Международное непатентованное наименование: рабепразол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав

В 1 таблетке, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, содержится: *активное вещество* рабепразол натрия 10,00 мг или 20,00 мг; *вспомогательные вещества:* маннитол 11,50 мг или 23,00 мг; гипролоза низкозамещенная 13,15 мг или 26,30 мг; магния оксид 30,00 мг или 60,00 мг; гипролоза 2,75 мг или 5,50 мг; магния стеарат 0,60 мг или 1,20 мг; *оболочка: Сепифилм LP-761 белый:* гипромеллоза-2910 15cP (Е 464) 2,530 мг или 5,060 мг; целлюлоза микрокристаллическая 0,550 мг или 1,100 мг; стеариновая кислота 0,960 мг или 1,920 мг; титана диоксид (Е171) 0,960 мг или 1,920 мг; *кишечнорастворимая оболочка:* гипромеллозы фталат (HP-55) 12,70 мг или 19,00 мг; триэтилцитрат 1,30 мг или 2,00 мг; *оболочка Опадрай II 31F24127 розовый (для дозировки 10 мг)*: лактозы моногидрат 0,360 мг; гипромеллоза-2910 15cP (Е464) 0,280 мг; титана диоксид (Е171) 0,230 мг; макрогол-4000 0,100 мг; краситель железа оксид желтый 0,013 мг; краситель железа оксид красный 0,017 мг; *оболочка Опадрай II 31F32870 желтый (для дозировки 20 мг):* лактозы моногидрат 0,720 мг; гипромеллоза-2910 15cP (Е464) 0,560 мг; титана диоксид (Е171) 0,463 мг; макрогол-4000 0,200 мг; краситель железа оксид желтый 0,056 мг; краситель железа оксид красный 0,001 мг; краситель железа оксид черный 0,001 мг.

Описание

Дозировка 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки со слабым специфическим запахом, покрытые оболочкой розового цвета с коричневатым оттенком, с надписью черного цвета «N» и «10» с одной стороны.

Дозировка 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки со слабым специфическим запахом, покрытые оболочкой желтого цвета, с надписью черного цвета «93» и «64» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа: средство понижающее секрецию желез желудка - протонного насоса ингибитор.

Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия. Рабепразол принадлежит к классу антисекреторных соединений, которые в химическом отношении являются замещенными бензимидазолами. Препарат не обладает антихолинергической активностью и не является блокатором Н2 - рецепторов стенки желудка, но подавляет синтез соляной кислоты путем специфического ингибирования активности фермента Н+-К+-АТФ-азы (кислотного или протонного насоса). Этот эффект носит дозозависимый характер и приводит к угнетению как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от раздражителя. Как слабое основание рабепразол в любых дозах быстро абсорбируется и концентрируется в кислой среде париетальных клеток и, превращаясь в активную сульфенамидную группу, последовательно взаимодействует с цистеинами протонного насоса.

Антисекреторная активность. После перорального приема 20 мг рабепразола антисекреторный эффект возникает в течение 1 ч и достигает максимума через 2-4 ч. Угнетение базальной и стимулированной пищей секреции кислоты через 23 ч после приема первой дозы рабепразола составляло 62 и 82% соответственно, а продолжительность этого действия достигала 48 ч. Ингибирующий эффект рабепразола на секрецию соляной кислоты постепенно усиливается в результате ежедневного приема 1 таблетки, максимальный уровень угнетения секреции достигается через 3 дня после начала приема препарата. После прекращения приема рабепразола секреторная активность восстанавливается через 2-3 дня.

Влияние на концентрации гастрина в сыворотке крови. В ходе клинических испытаний пациенты принимали 10 мг или 20 мг рабепразола 1 раз/сутки при продолжительности лечения до 43 месяцев. В первые 2-8 недель терапии рабепразолом концентрация гастрина в сыворотке увеличивалась как следствие его ингибирующего эффекта на секрецию соляной кислоты и возвращалась к исходному уровню, как правило, в течение 1-2 недель после прекращения лечения.

В специальных клинических исследованиях было доказано, что применение рабепразола в течение 36 месяцев не приводит к гистологическим изменениям энтерохромафинноподобных клеток биоптатов дна и антрального отдела желудка, не влияет на частоту развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии и ограничивает распространенность инфекции Helicobacter pylori.

Другие эффекты. В настоящее время нет данных о том, что рабепразол вызывает системные

эффекты со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Рабепразол в суточной дозе 20 мг на протяжении 2 недель не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, обмен углеводов, а также на уровень в крови паратиреоидного гормона, кортизола, эстрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

Фармакокинетика

Всасывание. Рабепразол расщепляется под действием соляной кислоты, поэтому его применяют в особой кишечнорастворимой лекарственной форме. Рабепразол быстро абсорбируется из кишечника. После приема 20 мг максимальная концентрация C_{max} рабепразола в плазме достигается примерно через 3,5 часа. Изменения C_{max} и AUC носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. Абсолютная биодоступность после приема внутрь 20 мг (по сравнению с внутривенным введением) составляет приблизительно 52% благодаря эффекту «первого прохождения» через печень. Биодоступность не изменяется при повторном приеме рабепразола. Прием пищи и время приема препарата в течение суток не оказывают влияния на абсорбцию рабепразола.

Распределение. 97% рабепразола находится в плазме в связанном с белками состоянии.

Метаболизм. Рабепразол метаболизируется в печени системой цитохрома Р 450 (CYP450). Биотрансформируется при участии ферментов CYP2C19 и CYP3A4 с образованием активных метаболитов - тиоэфира (M1) и карбоновой кислоты (M6), а также второстепенных метаболитов, присутствующих в низких концентрациях - сульфона (M2), диметилтиоэфира (M4) и конъюгата меркаптуровой кислоты (M5). Незначительной антисекреторной активностью обладает только диметиловый метаболит (M3), однако он не обнаружен в плазме. В исследованиях in vitro рабепразол не индуцирует и не ингибирует метаболизм изоэнзима CYP3A4, таким образом, любое взаимодействие рабепразола и циклоспорина можно исключить.

Выведение. У здоровых добровольцев $T_{1/2}$ составляет около 1 ч (0,7-1,5 ч), суммарный клиренс составляет 283±98 мл/мин.

После однократного приема внутрь 20 мг меченного 14С рабепразола выведения активного вещества в неизмененном виде не происходит. Примерно 90% указанной дозы выводится с мочой преимущественно в виде двух метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (M5) и карбоновой кислоты (M6). Остальная часть препарата выводится с калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Половые различия. После однократного приема рабепразола в дозе 20 мг при сходных массе тела и росте никаких значимых различий в фармакокинетических параметрах в зависимости от пола не отмечается.

Нарушение функции почек. У пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе (клиренс креатинина менее 5мл/мин/1,732), распределение рабепразола было очень близким к таковому у здоровых добровольцев. Площадь под кривой «концентрация - время» AUC и C_{max} у этих пациентов были примерно на 35% ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем, $T_{1/2}$ рабепразола составлял 0,82 ч у здоровых добровольцев, 0,95 ч - у пациентов во время гемодиализа и 3,6 ч - после гемодиализа. Клиренс препарата у пациентов с заболеваниями почек, нуждающихся в гемодиализе, был приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени. После однократного приема рабепразола в дозе 20 мг у пациентов с умеренной хронической печеночной недостаточностью AUC увеличивалась в 2 раза и $T_{1/2}$ увеличивался в 2-3 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако, после приема рабепразола по 20 мг/сут в течение 7 дней, AUC увеличивалась только в 1,5 раза, а C_{max} - в 1,2 раза. $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью составлял 12,3 ч по сравнению с 2,1 ч у здоровых добровольцев. Фармакодинамический ответ (контроль pH в желудке) в обеих группах был клинически сопоставим.

Пожилые. У пациентов пожилого возраста выведение рабепразола несколько замедлено. Через 7 дней после приема рабепразола по 20 мг/сутки у данной категории пациентов AUC была примерно в 2 раза больше, а C_{max} - на 60% выше по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Однако признаков кумуляции рабепразола не отмечалось.

CYP2C19 полиморфизм

В случае замедленного метаболизма CYP2C19 после приема рабепразола по 20 мг/сутки в течение 7 дней AUC увеличивается в 1,9 раза, а $T_{1/2}$ - в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у экстенсивных метаболизаторов, в то время как C_{max} увеличивается на 40%.

Показания к применению

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- эрозивная или язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - взрослые и дети с 12 лет;
- длительная поддерживающая терапия ГЭРБ;
- симптоматическое лечение ГЭРБ;
- синдром Золлингера-Эллисона;

- эрадикация Helicobacter pylori в комбинации с антибактериальными средствами.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рабепразолу натрия или замещенным бензимидазолам, а также к любому ингредиенту этого препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет, за исключением ГЭРБ (детский возраст до 12 лет).

С осторожностью

Нарушение функции печени, тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Специальных исследований по безопасности препарата Онтайм на беременных женщинах не проводилось. Поэтому применение препарата во время беременности не рекомендуется.

Экспериментальные исследования репродуктивности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода, обусловленных препаратом Онтайм, однако у крыс в небольших количествах препарат проникает через плацентарный барьер.

Неизвестно, выделяется ли препарат Онтайм с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем препарат Онтайм обнаружен в молоке лактирующих крыс, поэтому препарат не следует назначать в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь. Если прием препарата проводится по показаниям, требующим приема препарата 1 раз в сутки, следует принимать таблетки утром до еды. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность препарата. Но рекомендуемое время приема таблеток способствует лучшему соблюдению пациентами схемы лечения. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не измельчая.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения: рекомендуется принимать по 20 мг 1 раз/сутки утром в течение 4-6 недель.

У большинства пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки заживление язвы происходит в течение 4 недель. Следует отметить, что некоторым пациентам для заживления язв приходится принимать препарат Онтайм еще в течение 4 недель.

У большинства пациентов с язвенной болезнью желудка заживление происходит в течение 6 недель, но некоторым пациентам для заживления язв может понадобиться дополнительный 6-недельный курс лечения препаратом Онтайм.

Эрозивная или язвенная ГЭРБ: рекомендуется принимать по 1 таб. (20 мг) 1 раз/сутки на протяжении 4-8 недель.

Длительная поддерживающая терапия ГЭРБ: рекомендуется принимать в дозе 10 или 20 мг 1 раз/сутки. Продолжительность лечения зависит от самочувствия пациента.

Симптоматическое лечение ГЭРБ: пациентам без эзофагита рекомендуется принимать в дозе 10 мг 1 раз/сутки в течение 4 недель. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. Если симптомы заболевания не имеют постоянного характера, рекомендуется прием препарата Онтайм по мере необходимости в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Синдром Золлингера-Эллисона: дозу подбирают индивидуально. Начальная доза составляет 60 мг/сутки, при необходимости суточную дозу можно увеличить до 120 мг/сутки и разделить на два приема: по 60 мг 2 раза/сутки. Максимальная разовая доза, как правило, составляет 100 мг. Лечение следует продолжать до достижения клинического эффекта.

Эрадикация Helicobacter pylori в комбинации с антибактериальными средствами: рекомендуется проводить курс лечения длительностью 7 дней следующей комбинацией препаратов: препарат Онтайм по 20 мг 2 раза/сутки + кларитромицин по 500 мг 2 раза/сутки и амоксициллин по 1 г 2 раза/сутки.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени корректировка дозы препарата Онтайм не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения рабепразола у детей в возрасте 12 лет и старше установлена для краткосрочного (до 8 недель) лечения ГЭРБ. Рекомендуемый режим дозирования составляет 20 мг 1 раз в сутки продолжительностью до 8 недель.

Побочное действие

Нежелательные реакции систематизированы в соответствии с Классификацией ВОЗ: очень часто (> 1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно определить исходя из доступных данных).

Со стороны иммунной системы: редко - острые системные аллергические реакции (включая отек лица, гипотонию, одышку).

Со стороны крови и лимфатической системы: редко - тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения.

Со стороны обмена веществ и питания: редко - анорексия; частота неизвестна -

гипонатриемия, гипомагниемия.

Со стороны нервной системы: частые - бессонница, головная боль, головокружение; нечасто - сонливость, нервозность; редко - депрессия; частота неизвестна - спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: редко - нарушение зрения.

Со стороны сосудов: частота неизвестна - периферический отек.

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель, фарингит, ринит; нечасто - синусит, бронхит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, запор; нечасто - диспепсия, отрыжка, сухость во рту; редко - стоматит, гастрит, нарушение вкуса.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко - гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - инфекция мочевыводящих путей; редко - интерстициальный нефрит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко - буллезные высыпания, крапивница; очень редко - мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - боль в спине; нечасто - миалгия, артралгия, судорога мышц ног, перелом костей бедра, запястья или позвоночника.

Со стороны репродуктивной системы: частота неизвестна - гинекомастия.

Со стороны лабораторных и инструментальных исследований: редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела.

Прочие: часто - инфекции.

Передозировка

До настоящего времени сведений о случаях преднамеренной передозировки препарата Онтайм не поступало. Максимальная суточная доза не превышает, как правило, 160 мг в сутки. Возникающие побочные эффекты обычно мало выражены и не требуют дополнительной терапии. В случае случайной передозировки следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Специфического антидота нет. Препарат Онтайм экстенсивно связывается с белками плазмы, поэтому практически не удаляется при диализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Замедляет выведение некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся в печени

путем микросомального окисления (диазепам, фенитоин, непрямые антикоагулянты).

Совместное применение рабепразола с кетоконазолом или итраконазолом может привести к значительному снижению концентрации противогрибковых препаратов в плазме крови.

Не рекомендуется совместное применение ИПП с атаназавиром, так как значительно снижаются эффекты атаназавира.

Рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина.

При одновременном приеме ИПП и метотрексата можно предположить повышение концентрации последнего и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличение периода полувыведения.

При одновременном применении рабепразола, амоксициллина и кларитромицина показатели AUC и C_{max} для кларитромицина и амоксициллина были схожими при сравнении комбинированной терапии с монотерапией. Показатели AUC и C_{max} рабепразола увеличивались на 11% и 34% соответственно, а AUC и C_{max} 14-гидроксикларитромицина (активного метаболита кларитромицина) увеличивались на 42% и 46% соответственно. Данное увеличение показателей не было признано клинически значимым.

Одновременное применение рабепразола и суспензий антацидов, содержащих алюминия и/или магния гидроксид не приводит к клинически значимому взаимодействию.

Особые указания и предостережения

Перед началом терапии препаратом Онтайм необходимо исключить наличие злокачественного новообразования желудка, так как прием препарата может маскировать симптомы и отсрочить постановку правильного диагноза.

Пациенты, вынужденные длительно принимать препарат Онтайм, должны быть под постоянным врачебным наблюдением.

Применение в педиатрии

Препарат Онтайм не рекомендуется назначать детям, так как опыт его применения в педиатрической практике в настоящее время отсутствует.

Применение в особых клинических случаях

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов препарата Онтайм от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исходя из особенностей фармакодинамики и профиля побочных реакций рабепразола, маловероятно, что препарат Онтайм оказывает влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Однако в случае появления сонливости и головокружения следует избегать этих видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг или 20 мг.

10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминий/полиамида и алюминиевой фольги.

1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гурвитц Ст., Инд. Зоун., Кфар Саба 44102, Израиль

Претензии потребителей направлять по адресу:

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35,

Тел./Факс: +7 (495) 644-22-34/35/36

Представитель фирмы В.В. Сазонова