МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004001-061216
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

УЛКОЛФРИ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Улколфри®

Международное непатентованное наименование: месалазин

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит:

действующее вещество: месалазин 1200 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза 46,00 мг, кармеллоза натрия 41,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 26,00 мг, кросповидон 22,00 мг, кремния диоксид коллоидный 20,00 мг, магния стеарат 10,00 мг; *кишечнорастворимая оболочка*: метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1] 49,72 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:2] 16,58 мг, тальк 11,88 мг, моноглицериды диацетилированные 9,00 мг, титана диоксид (Е 171) 3,53 мг, макрогол-6000 2,09 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) 2,20 мг; *материалы для создания полированной поверхности*: макрогол-6000 3,00 мг.

Описание

Двояковыпуклые капсуловидные таблетки, покрытые оболочкой от коричневого до красновато-коричневого цвета, на поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное и противовоспалительное кишечное средство.

Код АТХ: A07EC02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Месалазин при пероральном приеме оказывает преимущественно местное противовоспалительное действие в слизистой оболочке и подслизистой основе стенки

кишечника, действуя со стороны его просвета. Ингибирует синтез метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов), активность нейтрофильной липооксигеназы, тормозит миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов, секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами, связывает и разрушает свободные радикалы кислорода. Месалазин обладает способностью угнетать активацию фактора транскрипции каппа-би (NFkB) и, следовательно, продукцию ключевых провоспалительных цитокинов.

Фармакокинетика

Сцинтиграфические исследования выявили следы индикатора на всем протяжении толстой кишки, что свидетельствует о поступлении месалазина в эти отделы желудочно-кишечного тракта. Полный распад таблетки и высвобождение месалазина наблюдались приблизительно через 17,4 часа.

Всасывание

В тонком кишечнике абсорбируется 21–22% принятой дозы. После однократного приема препарата здоровыми добровольцами натощак в дозах 1,2–4,8 г концентрация месалазина в плазме определялась, в среднем, через 2 часа и достигала максимального значения через 9–12 часов. Абсорбция препарата, определенная как площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) при приеме препарата в диапазоне доз от 1,2 г до 4,8 г, была пропорциональна принятой дозе.

Одновременный прием с жирной пищей замедляет всасывание, но в целом повышает системную экспозицию препарата.

Распределение

Объем распределения составляет примерно 18 л. Месалазин связывается с белками плазмы крови в неизмененном виде на 43%, а в ацетилированном виде – на 73-83%. Проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Единственный важный метаболит (N-ацетил-5-аминосалициловая кислота) фармакологически неактивен. Он образуется в клетках печени и в цитозоле клеток слизистой оболочки кишечника.

Выведение

Экскреция метаболизированного и неизмененного месалазина осуществляется через почки и кишечник. Абсорбированная доза препарата преимущественно выводится почками как в виде основного метаболита (около 13%) в течение 4 часов, так и в неизмененном виде (менее 8%) в течение 24 часов.

После приема препарата в дозах 2,4 г и 4,8 г период полувыведения составлял в среднем 7–9 и 8–13 часов, соответственно.

Особые категории пациентов

Нарушение функции печени

Фармакокинетика месалазина не зависит от функции печени. Данные о применении препарата Улколфри® у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют.

Пожилые пациенты

Определена зависимость фармакокинетических показателей от функции почек, вне зависимости от возраста пациента.

Нарушение функции почек

Уровень системной экспозиции обратно пропорционален функции почек, оцененной по клиренсу креатинина. У пациентов с нарушением функции почек может наблюдаться снижение скорости выведения.

Женский пол

Значение AUC в два раза превышало этот показатель у мужчин.

Расовые различия

Исходя из ограниченного количества фармакокинетических данных, фармакокинетика 5-АСК и N-ацетил-5-АСК у лиц южноевропейской и испаноязычной группы считается одинаковой.

Показания к применению

Обострение язвенного колита средней и легкой степени тяжести; поддержание ремиссии и/или длительная терапия язвенного колита.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, производным салициловой кислоты.

Тяжелая почечная недостаточность.

Тяжелая печеночная недостаточность.

Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

Геморрагический диатез.

Детский возраст до 18 лет (данные о безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов отсутствуют).

С осторожностью

Почечная/печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести.

Заболевания легких (особенно бронхиальная астма).

Заболевания, предрасполагающие к развитию мио- или перикардита.

При наличии аллергии на сульфасалазин (возможна перекрестная реакция гиперчувствительности к месалазину).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Ограниченные данные о применении месалазина во время беременности не свидетельствуют о повышении риска врожденных пороков развития. Месалазин проникает через плацентарный барьер, но концентрация вещества в тканях плода значительно ниже, чем при применении в терапевтических дозах у взрослых.

Допускается применять месалазин во время беременности только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует проявлять осторожность при назначении высоких доз препарата.

На последних 2-4 неделях беременности прием препарата следует отменить.

Месалазин выделяется с грудным молоком. На время приема препарата грудное вскармливание следует прекратить.

Способность к зачатию

Имеющиеся данные не свидетельствуют о длительном влиянии месалазина на способность мужчин к зачатию.

Способ применения и дозы

Внутрь. Принимать 1 раз в день во время еды.

Таблетки нельзя раздавливать или разжевывать, их следует глотать целиком.

Продолжительность терапии определяется лечащим врачом.

Взрослые, включая пациентов старше 65 лет

Лечение обострения язвенного колита: 2,4 г – 4,8 г (2–4 таблетки) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза 4,8 г рекомендована для пациентов не чувствительных к меньшим дозам месалазина. При приеме максимальной дозы (4,8 г/сутки) эффект лечения следует оценивать через 8 недель.

Поддержание ремиссии и/или длительная терапия язвенного колита: 2,4 г (2 таблетки) 1 раз в сутки. Продолжительность профилактики рецидивов может составлять несколько лет.

Дети и подростки до 18 лет

Улколфри® не рекомендуется применять у детей младше 18 лет.

Специальных исследований применения препарата у пациентов с нарушением функции печени или почек не проводилось.

Побочное действие

Частота побочных эффектов классифицируется в зависимости от частоты встречаемости: часто (1/10 – 1/100 назначений), нечасто (1/100 – 1/1000 назначений), редко (1/1000 – 1/10 000 назначений), очень редко (менее 1/10 000 назначений, включая единичные случаи).

Со стороны органов кроветворения

Очень редко – эозинофилия, анемия (в том числе апластическая), лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны иммунной системы

Очень редко – реакции гиперчувствительности, лекарственная лихорадка, отек Квинке.

Со стороны нервной системы

Редко – головокружение; очень редко – периферическая нейропатия, доброкачественная внутричерепная гипертензия (у пациентов в пубертатном возрасте).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы**

Редко – миокардит, перикардит.

*Со стороны дыхательной системы**

Очень редко – одышка, кашель, аллергический альвеолит, легочная эозинофилия, инфильтрация в легких, пневмония, бронхоспазм, интерстициальная болезнь легких.

Со стороны пищеварительной системы

Часто – диарея, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм; редко – повышение уровня амилазы, панкреатит*; очень редко – обострение симптомов колита.

Со стороны гепатобилиарной системы

Очень редко – повышение активности «печеночных» ферментов и билирубина, гепатотоксичность* (гепатит, цирроз печени, печеночная недостаточность).

Со стороны кожных покровов

Часто – крапивница, эритема; очень редко – фотосенсибилизация, обратимая алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Очень редко – миалгия, артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы

Очень редко – интерстициальный нефрит*, нефротический синдром, изменения цвета мочи, транзиторная почечная недостаточность.

Прочие

Часто – головная боль, лихорадка.

** - механизм развития побочных реакций предположительно носит аллергический характер.*

Передозировка

Улколфри® - это аминосалицилат; признаки интоксикации салицилатов включают шум в ушах, вертиго, головную боль, спутанность сознания, сонливость, отек легких, обезвоживание на фоне повышенного потоотделения, диареи и рвоты, гипогликемию, гипервентиляцию, нарушение электролитного баланса и pH крови, гипертермию.

Случаи передозировки редки. Специфические антидоты отсутствуют. Рекомендуется промыть желудок и принять меры для усиления диуреза. В случае развития ацидоза, алкалоза, дегидратации, гипервентиляции или отека легких необходимо восстановить кислотно-щелочной и водно-электролитный баланс путем соответствующей терапии. Следует поддерживать адекватную функцию почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не выявлено клинически значимых взаимодействий месалазина с наиболее часто используемыми противомикробными препаратами (амоксициллин, ципрофлоксацин, метронидазол и сульфаметоксазол).

При одновременном применении месалазина с 6-меркаптопурином или азатиоприном повышается риск подавления функции костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения, эритроцитопения/анемия или панцитопения). Одновременное назначение месалазина и других лекарственных средств, обладающих нефротоксичностью, например, нестероидных противовоспалительных препаратов и азатиоприна, повышает риск развития побочных реакций со стороны почек.

Применение месалазина вместе с антикоагулянтами группы кумарина, например, варфарином, может сопровождаться снижением активности последних. При необходимости применения такой комбинации следует тщательно контролировать протромбиновое время.

Замедляет абсорбцию цианокобаламина (витамина B_{12}), усиливает гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины, ульцерогенность глюкокортикостероидов, токсичность метотрексата, ослабляет активность фуросемида, спиронолактона, сульфаниламидов, рифампицина, пробенецида и сульфинпиразона, усиливает действие антикоагулянтов, увеличивает эффективность урикозурических лекарственных средств (блокаторов канальцевой секреции). При одновременном применении препаратов месалазина и дигоксина всасывание дигоксина снижается.

Особые указания

При применении препаратов, содержащих месалазин или его предшественники, описаны случаи нарушения функции почек, включая минимальную нефропатию и острый/хронический интерстициальный нефрит. Препарат Улколфри® следует с осторожностью применять у пациентов с подтвержденным легким или умеренно выраженным нарушением функции почек. Всем пациентам рекомендуется провести исследование функции почек перед началом лечения и, по крайней мере, 2 раза в год в ходе лечения. В течение всего курса лечения следует регулярно контролировать концентрацию креатинина в крови.

При назначении месалазина пациентам с заболеваниями легких, в частности с бронхиальной астмой, необходимо осуществлять тщательный контроль над состоянием пациентов в процессе лечения.

В редких случаях после приема месалазина развивалось тяжелое нарушение клеточного состава крови. При появлении у пациента необъяснимого кровотечения, кровоподтеков, пурпуры, анемии, повышения температуры тела или боли в горле следует провести анализ крови. При подозрении на нарушение клеточного состава крови лечение следует прекратить.

При применении препаратов, содержащих месалазин, описаны редкие случаи реакций гиперчувствительности со стороны сердца (мио- и перикардит). Следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам с заболеваниями, предрасполагающими к развитию мио- или перикардита. При подозрении на реакцию гиперчувствительности повторное применение препаратов, содержащих месалазин, недопустимо.

Применение месалазина связывают с развитием острого синдрома непереносимости, который, в некоторых случаях, трудно отличить от обострения воспалительного заболевания кишечника. Хотя частота этого явления точно не установлена, в контролируемых клинических исследованиях месалазина или сульфасалазина она составляла 3%. Симптомы включают спазмы кишечника, острую боль в животе, диарею с примесью крови, иногда повышение температуры, головную боль и сыпь. При подозрении на развитие острого синдрома непереносимости следует немедленно отменить препарат месалазина, и его повторное применение недопустимо.

Имеются сообщения о повышении активности печеночных трансаминаз у пациентов, принимавших препараты, содержавшие месалазин. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Улколфри® пациентам с нарушением функции печени.

Следует проявлять осторожность при лечении пациентов, имеющих аллергию на сульфасалазин, из-за возможной перекрестной гиперчувствительности к месалазину.

Органическая или функциональная непроходимость верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлять развитие эффекта препарата.

При нарушении функции почек в период лечения следует учитывать вызываемую месалазином нефротоксичность.

Влияние на лабораторные тесты

Применение месалазина может приводить к ложно повышенным результатам тестирования при измерении содержания норметанефрина в моче с помощью жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией из-за сходства хроматограмм норметанефрина и основного метаболита месалазина - N-ацетиламиносалициловой кислоты (N-Ac-5-ACA). Поэтому для

определения содержания норметанефрина в моче должен использоваться альтернативный селективный метод.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат может вызывать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 1200 мг.

По 10 таблеток в алюминиевый блистер. По 6 или 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия

Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Адрес места производства

Formulation Unit-II, Sy. No. 42, 45 & 46 Bachupally Village, Qutubullapur Mandal, Ranga Reddy District, Telangana, India.

Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:

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

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

тел: +7 (495) 795-39-39; факс: +7 (495) 795-39-08

Директор Представительства  Е. Ю. Пышакова