

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
КАНСАЛАЗИН®

Регистрационный номер: ЛСР-006281/09

Торговое наименование: Кансалазин®

Международное непатентованное или группировочное наименование: месалазин

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия

Состав

1 таблетка пролонгированного действия содержит:

действующее вещество: месалазин - 500,00 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 28,00 мг, коповидон – 37,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 6,00 мг, магния стеарат – 4,00 мг, натрия альгинат – 42,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 113,00 мг.

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые от почти белого с сероватым оттенком до светло-коричневого цвета с вкраплениями.

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное кишечное средство.

Код АТХ: A07EC02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Месалазин - это производное 5-аминосалициловой кислоты. Механизм действия месалазина до конца не изучен, но было установлено, что препарат оказывает местное противовоспалительное действие на клетки эпителия кишечника. У пациентов с хроническим воспалительным заболеванием кишечника в слизистой оболочке усиливается синтез метаболитов арахидоновой кислоты по циклооксигеназному и липоксигеназному путям. Возможно, месалазин ослабляет воспаление путем ингибирования циклооксигеназы и угнетения синтеза простагландинов в толстой кишке. Месалазин обладает способностью угнетать активацию ядерного фактора каппа-B-NFkB и, следовательно, продукцию ключевых провоспалительных цитокинов. Недавно было выдвинуто предположение о том, что недостаточность ядерных рецепторов PPAR-γ (γ-форма рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом) может быть связана с развитием язвенного колита. Была

показана эффективность агонистов рецепторов PPAR- γ при язвенном колите. Накапливаемые сведения указывают на то, что эффект месалазина может реализовываться путем воздействия на рецепторы PPAR- γ .

Фармакокинетика

Таблетка препарата Кансалазин® имеет ядро, содержащее 500 мг месалазина в многоатричной системе. Состав оболочки таблетки подобран таким образом, чтобы выделение месалазина начиналось только при достижении pH около 7.

Механизм действия месалазина до конца не изучен, но считается, что месалазин (5-АСК) оказывает местное действие, поэтому клинический эффект препарата не коррелирует с фармакокинетическими характеристиками вещества. Основным путем выведения месалазина является метаболизм до N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты, которая фармакологически неактивна.

Всасывание

Исследования с проведением гамма-сцинтиграфии показали, что, после однократного приема здоровыми добровольцами месалазина натошак в дозе 1,2 г, месалазин быстро и в неизменном виде проходит через верхние отделы желудочно-кишечного тракта. При этом выявляются следы меченого радиоактивным изотопом индикатора на всем протяжении толстой кишки, что свидетельствует о поступлении месалазина в эти отделы желудочно-кишечного тракта. Полный распад таблетки препарата и высвобождение месалазина наблюдалось приблизительно через 17,4 часа.

После приема месалазина здоровыми добровольцами в дозе 2,4 г или 4,8 г один раз в день в течение 14 дней абсорбция месалазина составляла 21 - 22% от принятой дозы.

После однократного приема препарата здоровыми добровольцами натошак в дозе 1,2 г, 2,4 г и 4,8 г концентрация месалазина в плазме определялась через 2 часа (медиана) после приема и достигала максимального значения через 9-12 часов (медиана). Фармакокинетические показатели характеризовались широкой вариабельностью между пациентами. Уровень системной экспозиции (AUC, площадь под кривой «концентрация - время») для месалазина при приеме препарата в диапазоне доз от 1,2 г до 4,8 г был пропорционален принятой дозе. Максимальная концентрация (C_{max}) месалазина в плазме в интервале доз от 1,2 г до 2,4 г повышалась приблизительно прямо пропорционально, тогда как в диапазоне доз от 2,4 г до 4,8 г - пропорционально дозе, но в меньшей степени.

При фармакологическом изучении однократного и многократного приема препарата в дозе 2,4 г и 4,8 г с обычной пищей месалазин обнаруживался в плазме крови через 4 часа, максимальная концентрация достигалась через 8 часов после однократного приема. В

равновесном состоянии (которое обычно достигалось после приема препарата в течение 2 дней), накопление 5-АСК было в 1,1 и 1,4 раза выше для доз 2,4 г и 4,8 г, соответственно, чем при приеме однократной дозы.

Однократный прием месалазина в дозе 4,8 г с жирной пищей сопровождался замедлением фазы всасывания. В этих условиях месалазин обнаруживался в плазме крови примерно через 4 часа после приема. Однако пища, богатая жирами, повышала системную экспозицию месалазина (среднее значение $C_{\max}$ - на 91%, среднее значение AUC - на 16%) по сравнению с показателями натощак.

В фармакокинетическом исследовании здоровые добровольцы обоих полов ($n=71$, 28 молодых (18-35 лет), 28 пожилых (65 - 75 лет) и 15 старше 75 лет) принимали месалазин в однократной дозе 4,8 г натощак. Увеличение возраста сопровождалось повышением системной экспозиции месалазина и его метаболита N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты (расчитанной на основе AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ и $C_{\max}$) приблизительно в два раза, но не влияло на долю абсорбированного месалазина. Увеличение возраста сопровождалось замедлением кажущегося периода полувыведения месалазина, хотя вариабельность между пациентами была выраженной.

Распределение

Месалазин имеет относительно малый объем распределения, равный примерно 18 л, что свидетельствует о минимальном системном распределении. При концентрации месалазина в плазме крови *in vitro* до 2,5 мкг/мл и концентрации N-ацетил-5-аминосалицилата до 10 мкг/мл связывание с белками плазмы составило 43% и 78-83%, соответственно.

Метаболизм

Единственным основным метаболитом месалазина является фармакологически неактивная N-ацетил-5-аминосалициловая кислота. Она образуется под действием N-ацетилтрансферазы-1 в клетках печени и цитозоле клеток слизистой оболочки кишечника.

Выведение

Абсорбированный месалазин выводится в основном почками после ацетилирования до N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты. Тем не менее, препарат в небольшом количестве выводится почками и в неизменном виде. Менее 8% от абсорбированной дозы месалазина (абсорбируется 21-22% от принятой дозы) выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 часов, тогда как более 13% - в виде N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты. Кажущийся конечный период полувыведения месалазина и его основного метаболита после приема препарата в дозе 2,4 г и 4,8 г были в среднем 7-9 и 8-12 часов, соответственно.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данных о применении месалазина у пациентов с печеночной недостаточностью нет. После однократного приема месалазина в дозе 4,8 г системная экспозиция месалазина у пожилых пациентов (старше 65 лет, со средним клиренсом креатинина 68-76 мл/мин) превосходила таковую у более молодых пациентов (18-35 лет, со средним клиренсом креатинина 124 мл/мин) до 2 раз.

Пациенты с почечной недостаточностью

Системная экспозиция при индивидуальном анализе обратно коррелировала с функцией почек, оцененной по клиренсу креатинина.

Пожилые пациенты

После однократного приема месалазина в дозе 4,8 г системная экспозиция месалазина увеличивалась у пожилых пациентов (старше 65 лет) по сравнению с более молодыми пациентами до 2 раз. Индивидуальные значения системной экспозиции коррелировали обратно пропорционально функции почек, которую оценивали по клиренсу креатинина. Потенциальное влияние возраста на безопасность применения месалазина следует учитывать в клинической практике у пожилых пациентов. У пациентов с почечной недостаточностью может наблюдаться снижение скорости выведения и повышение системной концентрации месалазина, что может сопровождаться увеличением риска развития нежелательных побочных реакций со стороны почек (см. раздел «Особые указания»).

Показания к применению

- Индукция ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у пациентов со слабым или умеренно выраженным язвенным колитом.
- Поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к салицилатам (включая месалазин) или любому вспомогательному компоненту препарата.
- Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73м²).
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов).

С осторожностью

- Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести.

- Печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести.
- Хроническое нарушение функции легких (бронхиальная астма).
- Заболевания, предрасполагающие к развитию мио- или перикардита.
- Препарат с осторожностью назначают пациентам, имеющим аллергию на сульфасалазин, из-за возможной перекрестной гиперчувствительности к месалазину.
- Сопутствующие поражения кожи, такие как атопический дерматит и атопическая экзема, которые предрасполагают к более тяжелым реакциям фотосенсибилизации.
- Органическая или функциональная обструкция верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлить начало действия препарата.
- Беременность; период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Опыт применения месалазина у беременных женщин ограничен. Месалазин проникает через плацентарный барьер, но концентрация вещества у плода значительно ниже, чем у взрослых при применении в терапевтических дозах. Исследования на животных не выявили неблагоприятного действия месалазина на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие потомства. У младенцев, матери которых во время беременности принимали месалазин, были зарегистрированы врожденные патологии развития и другие побочные эффекты, в том числе один случай водянки плода и внутриутробная анемия у одного ребенка. Месалазин следует применять во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Месалазин выделяется в грудное молоко в небольшом количестве, а метаболит N-ацетил-5-аминосалициловая кислота - в более высокой концентрации. У детей, получающих грудное вскармливание, были описаны случаи диареи, поэтому в период грудного вскармливания месалазин следует применять с осторожностью и только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность

Имеющиеся данные не свидетельствуют о стойком влиянии месалазина на фертильность мужчин.

Способ применения и дозы

Прием препарата строго по назначению врача.

Взрослые. При язвенном колите для лечения обострения в зависимости от тяжести заболевания внутрь по 1-2 таблетки 500 мг 3 раза в сутки (суточная доза от 1,5 до 3,0 г месалазина).

При болезни Крона для лечения обострения в зависимости от тяжести заболевания по 1-3 таблетки 500 мг 3 раза в сутки (суточная доза от 1,5 до 4,5 г месалазина).

Для профилактики рецидивов при язвенном колите и болезни Крона препарат назначают по 500 мг 3 раза в сутки, при необходимости в течение нескольких лет.

Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, утром, днем и вечером за 1 час до еды и запивать большим количеством воды. При дистальных формах язвенного колита предпочтительно одновременное ректальное введение месалазина в виде свечей или клизм, пены.

Дети и подростки до 18 лет:

Из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарат Кансалазин® не рекомендуется применять у детей младше 18 лет.

Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью

Специальных исследований применения месалазина у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью не проводилось (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР), зарегистрированными в ходе клинических исследований месалазина у 3611 пациентов, были колит (включая язвенный колит, 5,8%), боль в животе (4,9%), головная боль (4,5%), изменения показателей функциональных проб печени (2,1%), диарея (2,0%) и тошнота (1,9%). Нежелательные лекарственные реакции, перечисленные ниже, представлены по классификации в соответствии с поражением органов и систем органов (MEDDRA) и частоте: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто: тромбоцитопения

редко: *агранулоцитоз

**частота неизвестна:* *лейкопения, нейтропения

Нарушения со стороны иммунной системы

часто: гиперчувствительность (включая сыпь, зуд, крапивницу и отек лица)

нечасто: ангионевротический отек

*частота неизвестна: *анафилактическая реакция, синдром Стивена-Джонсона (SJS), лекарственная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль

нечасто: головокружение, сонливость

*частота неизвестна: *повышение внутричерепного давления

Нарушения со стороны сердца

нечасто: тахикардия

частота неизвестна: *миокардит, перикардит

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*частота неизвестна: интерстициальное заболевание легких, *гиперчувствительный пневмонит (включая интерстициальный пневмонит, аллергический альвеолит, эозинофильный пневмонит)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: вздутие живота, боль в животе, колит, диарея, диспепсия, рвота, метеоризм, тошнота

нечасто: панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: изменения показателей функциональных проб печени (например, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина)

*частота неизвестна: *гепатит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: акне, алопеция

*частота неизвестна: фотосенсибилизация

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

часто: артралгия, боль в спине

нечасто: *миалгия

*частота неизвестна: *волчаночно-подобный синдром

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

редко: *почечная недостаточность

*частота неизвестна: *интерстициальный нефрит, *несахарный почечный диабет

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

*частота неизвестна: олигоспермия (обратимая)

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: астения, слабость, повышение температуры тела

* - пострегистрационные НЛР

Описание отдельных нежелательных реакций:**Повышение внутричерепного давления**

При применении месалазина были зарегистрированы случаи повышения внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (идиопатическая внутричерепная гипертензия или доброкачественная внутричерепная гипертензия). В случае несвоевременной диагностики это состояние может привести к сужению полей зрения и стойкой утрате зрения. При развитии этого синдрома, по возможности, прием месалазина необходимо прекратить.

Несахарный почечный диабет

При применении месалазина были отмечены случаи развития несахарного почечного диабета.

Передозировка

Препарат Кансалазин® - это аминосалицилат; признаки интоксикации салицилатами включают шум в ушах, вертиго, головную боль, спутанность сознания, сонливость, повышенное потоотделение, гипервентиляцию, рвоту и диарею. Тяжелая интоксикация может приводить к нарушению электролитного баланса и pH крови, гипертермии и обезвоживанию.

При острой передозировке необходимо применять стандартные методы лечения интоксикации салицилатами. Нарушение водно-электролитного баланса следует корректировать путем соответствующей внутривенной терапии. Следует поддерживать адекватную функцию почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования у взрослых здоровых добровольцев не выявили клинически значимых взаимодействий месалазина с 4 наиболее часто используемыми противомикробными препаратами (амоксациллином, ципрофлоксацином, метронидазолом и сульфаметоксазолом).

Тем не менее, имеются данные о взаимодействии месалазин-содержащих препаратов со следующими лекарственными средствами:

- Рекомендуется с осторожностью применять месалазин одновременно с препаратами, оказывающими нефротоксическое действие, в том числе с нестероидными

противовоспалительными препаратами (НПВП) и азатиоприном, так как при этом может повышаться риск развития неблагоприятных явлений со стороны почек.

- Месалазин ингибирует активность тиопуринметилтрансферазы. Рекомендуется с осторожностью принимать месалазин одновременно с азатиоприном или 6-меркаптопурином и/или любыми другими лекарственными препаратами, которые являются причиной возникновения миелотоксичности, так как это может повысить риск нарушения клеточного состава крови, вызвать недостаточность костного мозга и, связанные с этим осложнения.

Особые указания

Почечная или печеночная недостаточность

Описаны случаи нарушения функции почек, включая развитие нефропатии с минимальными изменениями, острого/хронического интерстициального нефрита и почечной недостаточности при применении препаратов, содержащих месалазин или являющиеся пролекарствами месалазина. У пациентов с нарушением функции почек необходимо учитывать соотношение пользы и риска терапии месалазином, и препарат следует применять с осторожностью. Всем пациентам рекомендуется пройти исследование функции почек перед началом лечения и, затем повторять его периодически в ходе лечения. Препарат Кансалазин® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью.

Реакции гиперчувствительности

Большинство пациентов с гиперчувствительностью к сульфасалазину или его непереносимостью могут применять препараты месалазина без риска развития схожих реакций. Тем не менее, при лечении пациентов с аллергией к сульфасалазину следует соблюдать осторожность.

Реакции гиперчувствительности со стороны сердца

При применении месалазина были описаны редкие случаи реакций гиперчувствительности со стороны сердца (миокардит и перикардит). Следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам с заболеваниями, предрасполагающими к развитию миокардита или перикардита.

Синдром острой непереносимости

Применение месалазина связывают с развитием синдрома острой 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 в животе, острую боль в животе, диарею с примесью крови, иногда повышение температуры, головную боль и сыпь. При подозрении на развитие синдрома острой непереносимости следует немедленно отменить препарат, содержащий месалазин.

Непроходимость верхних отделов желудочно-кишечного тракта

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

Фотосенсибилизация

У пациентов с такими заболеваниями кожи как атопический дерматит и атопическая экзема были отмечены более тяжелые реакции фотосенсибилизации.

Взаимодействие с результатами лабораторных тестов

Применение месалазина может приводить к ложному результату анализа, показывающему повышенное содержание норметанефрина в моче. Такие результаты возможны при применении жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией из-за сходства хроматограмм норметанефрина и основного метаболита месалазина - N-ацетиламиносалициловой кислоты (N-Ас-5-АСА). Поэтому для определения содержания норметанефрина в моче должен использоваться альтернативный селективный метод.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований влияния месалазина на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами не проводилось. Считается, что месалазин не оказывает влияние на эту способность. Однако, пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и сонливости на фоне применения препарата. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, 500 мг.

По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «Кронофарм», Россия.

107014, г. Москва, ул. Бабаевская, д. 6, пом. IV, ком. 24.

Информация об организациях, в которые могут быть направлены претензии по качеству лекарственного препарата

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д.105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону:

8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе

«Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

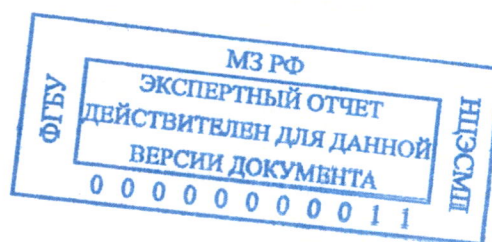
www.canonpharma.ru

Генеральный директор

ООО «Кронофарм»



Т.В. Никитина



125419