

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕЗАНИЗИТ

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** МЕЗАНИЗИТ**Международное непатентованное или группировочное наименование:** месалазин**Лекарственная форма:** таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой**Состав:**

1 кишечнорастворимая таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

действующее вещество: месалазин 250,00/500,00 мг;*вспомогательные вещества:* глицин 10,00/20,00 мг; кремния диоксид коллоидный 5,00/10,00 мг; кальция стеарат 5,00/10,00 мг; натрия карбонат безводный 110,00/220,00 мг; повидон К-30 10,00/20,00 мг; целлюлоза (Арбоцель тип А 300) 50,00/100,00 мг;*вспомогательные вещества (оболочки):* готовое прозрачное покрытие Kollicoat Protect (водонепроницаемый привитый сополимер макрогола и винилового спирта 55-65 %; поливиниловый спирт 35-45 %; кремния диоксид 0,1-0,3 %) 11,00/22,00 мг; готовое кишечнорастворимое покрытие ACRYL-EZE 93018509 белый (метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер 40,000 %; тальк 37,250 %; титана диоксид 15,000 %; триэтилцитрат 4,800 %; кремния диоксид коллоидный 1,250 %; натрия гидрокарбонат 1,200 %; натрия лаурилсульфат 0,500 %) 47,57/95,14 мг; краситель хинолиновый желтый 1,43/2,86 мг.**Описание**Таблетки 250 мг: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от желтого до желто-коричневого цвета. На поперечном разрезе от светло-серого до светло-коричневого цвета с вкраплениями от белого до коричневого цвета.Таблетки 500 мг: Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от желтого до желто-коричневого цвета. На поперечном разрезе от светло-серого до светло-коричневого цвета с вкраплениями от белого до коричневого цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** противодиарейные, кишечные противовоспалительные/противомикробные средства; кишечные противовоспалительные средства; аminosалициловая кислота и подобные средства.**Код АТХ:** A07EC02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Механизм противовоспалительного действия неизвестен. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют, что определенную роль может играть ингибирование липоксигеназы. Показано влияние на концентрацию простагландинов в слизистой оболочке кишечника. Месалазин (5-аминосалициловая кислота/5-АСК) может также выполнять функцию поглотителя свободных радикалов (активных форм кислорода).

Фармакодинамические эффекты

Месалазин при приеме внутрь оказывает преимущественно местное действие на слизистую оболочку желудка и подслизистую ткань с внутренней стороны кишечника. Поэтому важно, чтобы месалазин был доступен в областях воспаления. Показатели системной биодоступности и концентрации месалазина в плазме не важны в плане его терапевтической эффективности, а служат, скорее, факторами оценки его безопасности. Для соответствия этим критериям таблетки лекарственного препарата покрыты готовым кишечнорастворимым покрытием, поэтому они устойчивы к действию желудочного сока.

Фармакокинетика

Общие положения о месалазине

Абсорбция

Абсорбция месалазина наиболее высокая в проксимальных отделах кишечника и самая низкая в дистальных отделах кишечника.

Метаболизм

Месалазин метаболизируется слизистой оболочкой кишечника и печени как пре-системно до фармакологически неактивной N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты (N-Ац-5-АСК). По-видимому, ацетилирование не зависит от фенотипа ацетилирования пациента. Некоторое ацетилирование также происходит под действием бактерий толстой кишки. Связывание белков месалазина и N-Ац-5-АСК составляет 43 % и 78 %, соответственно.

Выведение

Месалазин и его метаболит N-Ац-5-АСК выводятся с фекалиями (большая часть), почками (варьируется от 20 до 50 %, в зависимости от способа применения, лекарственной формы и пути высвобождения месалазина соответственно) и через желчевыводящие пути (второстепенная часть). Почечная экскреция преимущественно происходит в виде N-Ац-5-АСК.

Около 1 % от общей дозы перорально вводимого месалазина выделяется с грудным молоком в основном виде N-Ац-5-АСК.

Данные, характерные для препарата месалазина в форме таблеток 250 мг

Распределение

Комбинированное фармакосцинтиграфическое / фармакокинетическое исследование с участием пациентов продемонстрировало, что при совместном приеме с пищей (пробный прием пищи) лекарственный препарат месалазина в форме таблеток 250 мг растворяется примерно через 3-4 часа в области подвздошной кишки. Медианное время опустошения желудка составляло примерно 3 часа. Таблетки достигали толстой кишки примерно через 7 часов.

В другом исследовании с испытуемыми субъектами время дуоденоилеального транзита составило примерно 3 часа, поэтому максимальные концентрации 5-АСК в просвете кишечника в области подвздошной кишки измерялись через 7-8 часов после совместного тестового приема таблеток с пищей. Примерно 75 % дозы месалазина достигло толстой кишки в неметаболизированном виде.

Абсорбция

Высвобождение месалазина из лекарственного препарата месалазина в форме таблеток 250 мг начинается после фазы задержки продолжительностью примерно 3-4 часа. Наивысшая концентрация в плазме крови достигается после примерно 5 часов (в области подвздошной кишки) и при введении дозы 500 мг месалазина (2 таблетки по 250 мг) три раза в день при условии установившегося равновесия составляет $2,1 \pm 1,7$ мкг/мл для месалазина и $2,8 \pm 1,7$ мкг/мл для его метаболита, N-Ац-5-АСК.

Выведение

При длительном лечении с использованием препарата месалазина в форме таблеток 250 мг при дневной дозе 500 мг месалазина 3 раза в день (при условии установившегося равновесия) суммарная скорость выведения почками месалазина и N-Ац-5-АСК составила приблизительно 55 % (значение, полученное в течение 24 часов после введения последней дозы). Доля неметаболизированного месалазина составляла приблизительно 5 %. Время полувыведения составляло 0,7-2,4 часа (в среднем $1,4 \pm 0,6$ ч) при введении 500 мг месалазина три раза в день.

Данные, характерные для препарата месалазина в форме таблеток 500 мг

Распределение

Комбинированное фармакосцинтиграфическое / фармакокинетическое исследование с участием пациентов продемонстрировало, что принятый натощак препарат месалазина в форме таблеток 500 мг достигает илеоцекальной области подвздошной кишки приблизительно через 3-4 часа, а области восходящей кишки приблизительно через 4-5 часов. Полное время прохождения кишечника составило примерно 17 часов.

Абсорбция

Высвобождение месалазина из лекарственного препарата месалазина в форме таблеток 500 мг начинается после фазы задержки продолжительностью примерно 3-4 часа. Наивысшая концентрация в плазме крови достигается после приблизительно 5 часов (в области подвздошной кишки) и при введении 500 мг месалазина три раза в день при условии установившегося равновесия составляет $3,0 \pm 1,6$ мкг/мл для месалазина и $3,4 \pm 1,6$ мкг/мл для его метаболита, N-Ац-5-АСК.

Выведение

Суммарная скорость выведения почками месалазина и N-Ац-5-АСК составила приблизительно 60 % (значение, полученное в течение 24 часов после многократного приема (1 таблетка препарата месалазина в форме таблеток 500 мг три раза в день в течение 2 дней и 1 таблетка препарата месалазина в форме таблеток 500 мг на третий день = день исследования)). Доля неметаболизированного месалазина после перорального приема составляла приблизительно 10 %.

Доклинические данные по безопасности

В исследованиях токсичности при многократном применении месалазина в случае его использования в высоких дозах, наблюдалась токсичность для почек (почечный папиллярный некроз и повреждение эпителия в проксимальной трубке (pars convoluta) или всего нефрона). Имеют ли эти данные клиническое значение, не установлено.

Показания к применению

МЕЗАНИЗИТ показан для лечения обострений и профилактики рецидивов при язвенном колите и болезни Крона у взрослых и детей от 6 до 18 лет.

Противопоказания

Гиперчувствительность к месалазину, сульфасалазину, салицилатам или любому вспомогательному веществу препарата, тяжелая почечная/печеночная недостаточность, детский возраст (до 6 лет).

С осторожностью

Нарушение функции печени и почек легкой и средней степени тяжести, заболевания легких (особенно 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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Ограниченные данные о применении месалазина во время беременности не свидетельствуют о повышении риска врожденных пороков развития. Месалазин проникает через плацентарный барьер, но концентрация вещества у плода значительно ниже, чем у взрослых при применении в терапевтических дозах. Сообщалось об одном случае длительного применения высокой дозы месалазина (2 – 4 г/день, перорально) во время беременности, приведшем к возникновению почечной недостаточности.

Исследования на животных не выявили неблагоприятного действия месалазина на течение беременности, развития эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие потомства. Месалазин следует принимать во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует проявлять осторожность при назначении высоких доз препарата.

Грудное вскармливание

Клинические данные о применении препарата у кормящих женщин ограничены. Месалазин выделяется в грудное молоко в небольшом количестве, метаболит в более высокой концентрации. У детей, получающих грудное вскармливание, были описаны случаи спорадической диареи, если у грудного ребенка развилась диарея, то необходимо закончить кормление грудью. Риск для ребенка не исключен. Вопрос о целесообразности применения препарата в период грудного вскармливания должен решаться индивидуально после консультации врача, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для ребенка. При необходимости следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Для достижения желаемого терапевтического эффекта препарат МЕЗАНИЗИТ следует применять регулярно и непрерывно как при обострении, так и для профилактики рецидивов. При рекомендованной дозировке выше 1,5 г месалазина в сутки предпочтительно использовать препарат МЕЗАНИЗИТ, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 500 мг.

Взрослые

Язвенный колит

При язвенном колите для лечения обострения в зависимости от тяжести заболевания внутрь по 2-4 таблетки 250 мг 3 раза в сутки или по 1-2 таблетки 500 мг 3 раза в сутки (суточная

доза от 1,5 до 3,0 г месалазина).

Как правило, для профилактики рецидивов при язвенном колите доза может быть снижена до 1,5 г месалазина/сут (у взрослых и подростков весом выше 40 кг) и до 0,75 г месалазина/сут (у детей и подростков). При дистальных формах язвенного колита предпочтительно одновременное ректальное введение препарата в виде свечей, клизм или пены.

Болезнь Крона

При болезни Крона для лечения обострения в зависимости от тяжести заболевания по 2-6 таблетки 250 мг 3 раза в сутки или 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 2 таблетки 250 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке 500 мг 3 раза в сутки (суточная доза 1,5 г месалазина), при необходимости в течение нескольких лет.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Режим дозирования не нуждается в коррекции.

Дети

Дети от 6 до 18 лет

Для лечения обострения при язвенном колите и болезни Крона доза подбирается индивидуально. Начальная доза составляет 30-50 мг/кг/сутки, разделенная на несколько приемов; максимальная доза 75 мг/кг/сутки. Суммарная суточная доза не должна превышать максимальную суточную дозу для взрослых. Для профилактики рецидивов доза подбирается индивидуально. Начальная доза составляет 15-30 мг/кг/сутки, разделенная на несколько приемов. Суммарная суточная доза не должна превышать рекомендованную суточную дозу для взрослых. Общая рекомендация состоит в том, что до 40 кг массы тела применяется ½ суточной дозы для взрослых, более 40 кг массы тела – суточная доза для взрослых.

Данные по применению месалазина у детей от 6 до 18 лет ограничены.

Дети от 0 до 6 лет

Безопасность и эффективность месалазина у детей в возрасте от 0 до 6 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).

Описание способа применения препарата

Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, утром, днем и вечером за 1 час до еды и запивать большим количеством воды. Длительность применения определяется врачом.

Побочное действие

При применении месалазина наблюдались следующие побочные действия, систематизированные по системам органов и частоте встречаемости.

Органы и системы	Частота, в соответствии с классификацией MedDRA				
	Часто ($\geq 1/100$, <1/10)	Нечасто ($\geq 1/1000$, <1/100)	Редко ($\geq 1/10000$, <1/1000)	Очень редко (<1/10000)	Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Повышение числа эозинофилов		Патологические показатели форменных элементов крови (апластическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения)	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		Головокружение	Периферическая нейропатия	
Нарушения со стороны сердца			Миокардит, перикардит		
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				Аллергические фиброзные реакции со стороны легких (в том числе одышка, кашель, бронхоспазм, альвеолит, легочная эозинофилия, легочные инфильтраты, пневмонит)	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, диарея, диспепсия, вздутие живота, тошнота, рвота, острый панкреатит			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Нарушения функции почек, в том числе – острый и хронический интерстициальный нефрит, почечная недостаточность	Нефролитиаз *
Нарушения со стороны кожи и подкожной			Фоточувствительность	Алоpecia	Синдром Стивенса-Джонсона

клетчатки			(повышен ная чувствительность кожи к свету)		(ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)
Нарушения со стороны скелетно- мышечной системы и соединительной ткани			Артралгия	Миалгия	
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакция гиперчувствительности, например – аллергическая экзантема, лекарственная лихорадка, волчаночный синдром, панколит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Изменения функции печени (повышение активности трансаминаз и параметров холестаза), отклонение со стороны ферментов поджелудочной железы (повышение активности липазы и амилазы)	Холестатический гепатит	Гепатит	
Нарушения со стороны репродуктивной системы				Олигоспермия (обратимая)	
Общие заболевания			Слабость, утомляемость		

* см. раздел «Особые указания» для получения дополнительной информации

Сообщалось о появлении тяжелых кожных нежелательных реакций (ТКНР), включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), в связи с лечением месалазином (см. раздел «Особые указания»).

Фоточувствительность (повышенная чувствительность кожи к свету)

Сообщалось о более тяжелых реакциях у пациентов с такими кожными заболеваниями, как атопический дерматит и атопическая экзема.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Месалазин – 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. Специфический антидот неизвестен. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Следует поддерживать адекватную функцию почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований взаимодействия месалазина с другими лекарствами не проводилось.

У пациентов, которые одновременно получают лечение азатиоприном, 6-меркаптопурином, либо тиогуанином, следует помнить о возможном усилении миелосупрессивного эффекта азатиоприна и 6-меркаптопурина, либо тиогуанина.

Применение месалазина вместе с антикоагулянтами, например, варфарином, может снижать антикоагулянтный эффект последнего.

Особые указания

Перед началом лечения и в процессе его проведения по усмотрению лечащего врача необходимо проводить следующие обследования: анализ крови (общий анализ крови, параметры функционального состояния печени (такие, как активность АЛТ или АСТ), содержание креатинина в плазме крови) и контролировать анализы мочи (с помощью погружения тест-полосок). Проведение контроля рекомендуется обычно через 14 дней после начала лечения, затем еще 2 – 3 раза с интервалом в 4 недели. Если результаты анализов оказываются нормальными, контрольные исследования следует проводить каждые 3 месяца. Если отмечается появление дополнительных симптомов, контрольные исследования необходимо выполнять немедленно.

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени.

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. Известны случаи нефролитиаза при приеме месалазина, включая камни в почках со 100 % содержанием месалазина. Во время лечения необходимо употреблять достаточное количество жидкости. При ухудшении функции почек во время лечения следует иметь в виду нефротоксичность, связанную с месалазином. Месалазин следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось о появлении тяжелых кожных нежелательных реакций (ТКНР), включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), в связи с лечением месалазином. Следует отменить прием месалазина при первом появлении признаков и симптомов тяжелых реакций, например, кожной сыпи, повреждений слизистых оболочек или любых других признаков гиперчувствительности.

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, у таких пациентов терапию следует начинать под тщательным медицинским наблюдением.

Реакции гиперчувствительности со стороны сердца

При применении месалазина или других препаратов, содержащих месалазин, 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.

В процессе лечения препаратом месалазина следует внимательно следить за состоянием пациентов с заболеваниями легких, в частности с бронхиальной астмой.

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. В редких случаях, у пациентов, перенесших резекцию толстой кишки/операцию на толстой кишке в области илеоцекального угла с удалением илеоцекальной заслонки, наблюдалось выделение месалазина в нерастворенном виде с калом ввиду чрезмерно быстрого прохождения через кишечник.

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-Ац-5-АСК. Поэтому для определения содержания норметанефрина в моче должен использоваться альтернативный селективный метод.

Примечание

1 таблетка лекарственного препарата МЕЗАНИЗИТ таблетки 250 мг содержит 2,1 ммоль (48 мг) натрия. 1 таблетка лекарственного препарата МЕЗАНИЗИТ таблетки 500 мг содержит 4,2 ммоль (96 мг) натрия. Если пациент находится на диете с контролем содержания солей натрия, следует принять это во внимание.

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 влияния 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 кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 250 мг, 500 мг.

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги.

По 1, 2, 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона для потребительской тары типа хромовый или хром-эрзац.

По 10, 20, 30 или 100 таблеток в пластиковые банки из полиэтилентерефталата, укупоренные пластиковыми крышками из полиэтилена высокой плотности и низкого давления, с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги писчей, или этикеточной.

1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона для потребительской тары типа хромовый или хром-эрзац.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Эдвансд Фарма», Россия

Белгородская обл., Белгородский район, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Контактный телефон: +7 (4722) 20 23 19

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Эдвансд Фарма», Россия

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

О развитии нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, сообщать:

ООО «Эдвансд Фарма», Россия

308010, Белгородская обл., Белгородский район, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

e-mail: factory@atcl.ru