

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Месалазин**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Месалазин

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** месалазин

**Лекарственная форма:** таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

**Состав:**

1 таблетка 250 мг содержит:

*Действующее вещество:* месалазин – 250,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* натрия карбонат - 50,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) - 37,50 мг, повидон-К25 - 10,00 мг, кроскармеллоза натрия - 7,50 мг, кремния диоксид коллоидный - 2,50 мг, кальция стеарат - 2,50 мг.

*Состав оболочки:* гипромеллоза - 1,80 мг, макрогол-4000 - 0,20 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1] - 35,00 мг, триэтилцитрат - 8,50 мг, тальк - 5,00 мг, титана диоксид - 1,00 мг, краситель железа оксид желтый - 0,50 мг.

1 таблетка 500 мг содержит:

*Действующее вещество:* месалазин – 500,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* натрия карбонат - 100,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) - 75,00 мг, повидон-К25 - 20,00 мг, кроскармеллоза натрия - 15,00 мг, кремния диоксид коллоидный - 5,00 мг, кальция стеарат - 5,00 мг.

*Состав оболочки:* гипромеллоза - 3,60 мг, макрогол-4000 - 0,40 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1] - 70,00 мг, триэтилцитрат - 17,00 мг, тальк - 10,00 мг, титана диоксид - 2,00 мг, краситель железа оксид желтый - 1,00 мг.

**Описание:** круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от желтого до желто-коричневого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противодиарейные, кишечные противовоспалительные/противомикробные средства; кишечные противовоспалительные средства; аminosалициловая кислота и подобные средства.

**Код АТХ:** А07ЕС02

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

#### *Механизм действия*

Механизм противовоспалительного действия неизвестен. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют, что определенную роль может играть ингибирование липооксигеназы. 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, что месалазин 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 сополимером метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, поэтому они устойчивы к действию желудочного сока, а высвобождение месалазина является рН-зависимым.

### **Фармакокинетика**

#### Общие положения о месалазине

#### *Всасывание*

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

#### *Метаболизм*

Месалазин подвергается пресистемному метаболизму с образованием неактивной N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты (N-Ац-5-АСК) как в слизистой оболочке кишечника, так и в печени. 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 (варьирует 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 в виде N-Ац-5-АСК.

Данные, характерные для месалазина в дозе 250 мг

Комбинированное фармакоцинтиграфическое/фармакокинетическое исследование с участием пациентов продемонстрировало, что при совместном приеме с пищей (пробный прием пищи) месалазин таблетки 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.

*Всасывание*

Высвобождение месалазина 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 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 месалазина 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 составляет 0,7-2,4 часа (в среднем  $1,4 \pm 0,6$  часа) при введении 500 мг месалазина три раза в день.

Данные, характерные для месалазина в дозе 500 мг

Комбинированное фармакоцинтиграфическое/фармакокинетическое исследование с участием пациентов продемонстрировало, что принятый натощак месалазин таблетки 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.

*Всасывание*

Высвобождение месалазина 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 месалазина 500 мг три раза в день в течение 2 дней и 1 таблетка месалазина 500 мг на третий день (день исследования))). Доля неметаболизированного месалазина после перорального приема составляла приблизительно 10%.

#### **Показания к применению**

Лечение обострений и профилактика рецидивов при язвенном колите и болезни Крона.

#### **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, приведшим 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**

Прием препарата строго по назначению врача.

#### ***Взрослые, включая пожилых (старше 65 лет)***

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).

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, при необходимости в течение нескольких лет.

#### ***Дети***

Существуют лишь ограниченные данные о применении препарата у детей в возрасте от 6 до 18 лет.

#### ***Дети (6 лет и старше)***

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.

### **Описание способа применения препарата**

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

Для достижения желаемого терапевтического эффекта препарат Месалазин таблетки 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 Месалазин таблетки 500 мг.

Длительность применения определяется врачом.

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 месалазина в виде свечей, клизм или пены.

### **Побочное действие**

#### Табличное резюме нежелательных реакций

При применении месалазина наблюдались следующие нежелательные реакции, систематизированные по системно-органным классам и частоте встречаемости. Частоту нежелательных реакций, приведенных ниже, определяли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: *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* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота, в соответствии с классификацией MedDRA				
	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Повышение числа эозинофилов		Патологические показатели форменных элементов крови (апластическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения)	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				Реакции гиперчувствительности, например – аллергическая экзантема, лекарственная лихорадка, волчаночный синдром, панколит	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль		Головокружение	Периферическая нейропатия	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			Миокардит, перикардит		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				Аллергические и фиброзные реакции со стороны легких (в том числе одышка, кашель, бронхоспазм, альвеолит, легочная эозинофилия, легочные инфильтраты, пневмонит)	

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		Боль в животе, диарея, диспепсия, вздутие живота, тошнота, рвота, острый панкреатит			
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		Изменения функции печени (повышение активности трансаминаз и параметров холестаза). Отклонение со стороны ферментов поджелудочной железы (повышение активности липазы и амилазы)	Холестатический гепатит	Гепатит	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			Фоточувствительность (повышенная чувствительность кожи к свету)	Алопеция	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной</i>			Артралгия	Миалгия	



<i>ткани</i>					
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				Нарушения функции почек, в том числе – острый и хронический интерстициальный нефрит, почечная недостаточность	Нефролитиаз*
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				Олигоспермия (обратимая)	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			Слабость, утомляемость		

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

**Описание отдельных нежелательных реакций**

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

*Фоточувствительность (гиперчувствительность 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 нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

**Передозировка**

Препарат Месалазин - это аминсалицилат; 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 рН 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.

## **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

Исследований взаимодействия месалазина с другими лекарственными средствами 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.

Препарат Месалазин следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью.

### *Тяжелые кожные нежелательные реакции*

Сообщалось о появлении тяжелых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, в связи с лечением месалазином. Следует отменить прием месалазина при первом появлении признаков и симптомов тяжелых кожных 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 Месалазин таблетки 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 таблетки 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.

### *Вспомогательные вещества*

1 таблетка лекарственного препарата Месалазин таблетки 250 мг содержит 2,2 ммоль (50 мг) натрия. 1 таблетка лекарственного препарата Месалазин таблетки 500 мг содержит 4,3 ммоль (100 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 и 500 мг.

По 10, 25, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 25, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»**

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Производитель: ООО «Озон»**

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Озон»**

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: [ozon@ozon-pharm.ru](mailto:ozon@ozon-pharm.ru)