

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МЕСАКОЛ**

**(MESACOL)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* mesalazine;

1 таблетка містить месаламіну (месалазину) 400 мг;

*допоміжні речовини:* кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілметилцелюлоза, повідон, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), метакрилатний сополімер (тип С), метакрилатний сополімер (тип В), дибутилфталат, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), поліетиленгліколь 6000.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою (кишковорозчинне покриття), червоно-коричневого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечника. Код АТХ А07Е С02.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм протизапальної дії месалазину (5-аміносаліцилової кислоти) невідомий. Результати досліджень свідчать, що месалазин пригнічує міграцію поліморфноядерних лейкоцитів та інгібує активність ліпооксигенази, внаслідок чого пригнічується синтез протизапальних лейкотрієнів у макрофагах стінки кишечника. Існують також дані про вплив месалазину на концентрацію простагландинів у слизовій оболонці кишечника. Месалазин може зв'язувати вільні радикали.

При пероральному застосуванні месалазин діє переважно локально на слизову оболонку кишечника і на підслизову тканину з боку порожнини кишечника. Отже, важливо, що месалазин є доступним у зонах запалення. Системна біодоступність та концентрація у плазмі крові не є суттєвими для терапевтичного ефекту, а швидше за все є фактором нешкідливості.

*Фармакокінетика.*

Таблетки Месакол, вкриті кишковорозчинною оболонкою, резистентні до шлункового соку. Полімерна оболонка таблеток забезпечує вивільнення діючої речовини залежно від рН середовища у нижньому відділі клубової кишки і товстому кишечнику, які є основними

осередками запалення. Склад таблеток підібраний таким чином, щоб звести до мінімуму всмоктування месалазину у травному тракті. Поглинання месалазину є найвищим у проксимальній частині кишечника і найнижчим – у дистальній його частині. Абсорбція після перорального прийому становить близько 24 %. Відповідно, 76 % введеної дози залишається у нижньому відділі клубової кишки і товстому кишечнику, а також у прямій кишці, виявляючи місцеву протизапальну дію.

Месалазин метаболізується у печінці і слизовій оболонці кишечника з утворенням неактивного метаболіту N-ацетил-5-аміносаліцилової кислоти. Зв'язування месалазину і його метаболіту з білками плазми крові становить відповідно 43 % і 78 %. Екскреція відбувається в основному з фекаліями і сечею у незміненному вигляді та у вигляді метаболіту.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Неспецифічний виразковий коліт від легкого до помірного ступеня тяжкості, підтримуюче лікування у стадії ремісії. Хвороба Крона.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до саліцилатів; тяжкі порушення функції печінки і нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки; геморагічний діатез.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Спеціальних досліджень лікарської взаємодії не проводили.

При одночасному застосуванні сульфасалазину та дигоксину всмоктування дигоксину знижується. Дані щодо взаємодії дигоксину та месалазину відсутні.

Під час комплексного лікування месалазином та азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіогуаніном у деяких дослідженнях було виявлено більшу частоту мієлосупресивних ефектів, що нібито свідчить про наявність взаємодії, однак механізм взаємодії встановлений не повністю. Рекомендується проводити регулярний контроль (1 раз на тиждень) показників крові, зокрема кількість лейкоцитів, тромбоцитів і лімфоцитів, особливо на початку комбінованої терапії. Якщо кількість лейкоцитів залишається стабільною протягом першого місяця лікування, достатньо проводити дослідження кожні 4 тижні протягом наступних 12 тижнів, після чого збільшити інтервал до 3 місяців.

Режим дозування тіопуринів слід відкоригувати.

Є дані про те, що месалазин може зменшити антикоагуляційну дію варфарину.

При одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що чинять нефротоксичну дію, такими як НПЗЗ, азатіоприн або метотрексат, можливе підвищення ризику небажаних реакцій з боку

нирок. Проте небажані ефекти, які можуть вказувати на таку взаємодію, не зареєстровані.

Можливе посилення гіпоглікемічної дії похідних сульфонілсечовини, токсичної дії метотрексату. Активність фуросеміду, спіронолактону, сульфаніламідів, рифампіцину, урикозуричних препаратів (пробенециду та сульфінпіразону) може слабшати.

### **Особливості застосування.**

#### Порушення функції нирок

Препарат не призначати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.

Перед початком і під час лікування лікар призначає аналізи для перевірки стану сечі (за допомогою тесту-смужки). Препарат необхідно призначати з обережністю пацієнтам з підвищеною концентрацією креатиніну сироватки крові або протеїнурією. Якщо під час лікування відзначено порушення функції нирок, це може бути проявом нефротоксичної дії месалазину. Повідомлялося про випадки нефролітіазу при застосуванні месалазину, включаючи камені із 100% вмістом месалазину. Рекомендовано забезпечити достатній водний режим під час лікування.

Рекомендується проводити контроль функції нирок для всіх пацієнтів перед початком лікування Месаколом, а також під час лікування за схемою: через 14 діб від початку терапії, потім ще 2-3 рази з 4-тижневими інтервалами. При відсутності ознак порушення функції нирок аналізи повторювати кожні півроку, а після 5 років терапії – 1 раз на рік. Якщо з'являються інші лабораторні або клінічні ознаки порушення функції нирок, аналізи необхідно зробити терміново. У випадку наявності ознак порушення функції нирок пацієнту слід негайно припинити лікування Месаколом та терміново звернутися до лікаря.

**Месалазин може викликати червоно-коричнєве забарвлення сечі після контакту з відбілювачем на основі гіпохлориту натрію (наприклад, у туалетах, очищених гіпохлоритом натрію, що міститься в деяких відбілювачах).**

#### Дискразія крові

Дуже рідко повідомлялося про випадки дискразії крові. При підозрі або наявності дискразії крові (ознаки кровотечі нез'ясованого походження, гематома, пурпура, анемія, підвищення температури тіла, що тривало зберігається, а також скарги на біль у горлі), пацієнту слід негайно припинити лікування Месаколом та терміново звернутися до лікаря. Перед початком та під час лікування слід проводити дослідження крові – рекомендується проводити контроль через 14 днів від початку лікування, потім ще 2-3 рази з 4-тижневими інтервалами. Якщо результати досліджень у нормі, рутинні перевірки достатньо проводити кожні 3 місяці. Якщо ж розвиваються інші додаткові симптоми, аналізи необхідно зробити терміново.

Особливо важливо стежити за картиною крові з появою у пацієнта під час лікування таких симптомів: кровотечі нез'ясованого походження, гематоми, пурпури, анемії, підвищення температури тіла, що тривалий час зберігається, а також при скаргах на біль у горлі. У таких випадках лікування необхідно негайно припинити і надати пацієнту необхідну медичну

допомогу.

#### Підвищена чутливість до сульфасалазину

При наявності у пацієнта гіперчутливості до сульфасалазину лікування слід проводити лише під постійним медичним контролем і негайно припинити при розвитку ознак гострої непереносимості препарату, таких як судоми, біль у животі, підвищена температура тіла, сильний головний біль, висипи на шкірі.

#### Порушення функції печінки

Повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів у пацієнтів, які приймали препарати, що містять месалазин. Месакол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з ураженнями печінки.

До початку та протягом курсу лікування необхідно проводити дослідження крові (показники функціонального стану печінки, такі як АЛТ або АСТ), дату яких визначає лікар. Такі дослідження рекомендується проводити впродовж 14 днів від початку лікування, а потім ще 2-3 рази з 4-тижневими інтервалами. При нормальних результатах аналізу повторювати кожні три місяці. У разі наявності додаткових симптомів необхідно негайно провести додаткові дослідження.

#### Реакції підвищеної чутливості з боку серця

При застосуванні Месаколу повідомляли про поодинокі випадки реакцій підвищеної чутливості з боку серця (міо- або перикардити), спричинені прийомом месалазину. Месакол не слід призначати повторно пацієнтам з підвищеною чутливістю з боку серця, спричиною месалазином, в анамнезі. Препарат застосовувати з обережністю пацієнтам з алергічними міо- або перикардитами в анамнезі, незалежно від того, який препарат спричинив таку реакцію.

#### Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки

У разі наявності у пацієнта виразки шлунка або дванадцятипалої кишки застосування Месаколу протипоказано.

#### Наявність таблеток у випорожненнях

Є окремі повідомлення про наявність цілих таблеток у випорожненнях. У переважній більшості випадків це залишки оболонки таблетки. При частому виявленні цілих таблеток у випорожненнях пацієнту слід проконсультуватися з лікарем.

#### Захворювання легенів

Хворим з легeneвими захворюваннями, зокрема з астмою, необхідно перебувати під наглядом лікаря протягом лікування месалазином.

#### Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку препарат призначати з обережністю лише при збереженні нормальної функції нирок.

#### Непереносимість вуглеводів

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

### Тяжкі шкірні побічні реакції

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), **включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром)**, включаючи синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, були зареєстровані при лікуванні месалазином. Застосування месалазину слід припинити при перших проявах тяжких шкірних реакцій таких, як висип на шкірі, ураження слизової оболонки кишечника або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

### Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія.

Повідомлялося про ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію (псевдопухлина головного мозку) у пацієнтів, які застосовували месалазин. Пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії, включаючи сильний або рецидивуючий головний біль, порушення зору або шум у вухах. У разі виникнення ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії слід розглянути питання про припинення застосування месалазину.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Даних щодо застосування Месаколу вагітним жінкам недостатньо. Обмежені дані вказують на відсутність небажаних впливів месалазину на перебіг вагітності або на здоров'я плода та/або новонародженого. Однак окремі дані свідчать про підвищення ризику передчасних пологів та зниження маси тіла новонародженого. В одному випадку повідомлялося про ниркову недостатність у новонародженого після тривалого застосування матір'ю упродовж вагітності месалазину у високій дозі (2-4 г на добу).

Таким чином препарат можна призначати у період вагітності тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

N-ацетил-5-аміносаліцилова кислота і меншою мірою месалазин екскретуються у грудне молоко. На даний час є лише обмежений досвід застосування препарату жінкам у період годування груддю. Не можна виключити реакцій гіперчутливості, таких як діарея. Отже, таблетки Месакол можна застосовувати у період годування груддю лише тоді, коли потенційна користь від застосування переважатиме можливий ризик. Якщо у грудної дитини розвинеться діарея, годування груддю слід припинити.

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не спостерігався, але слід враховувати можливість виникнення такої побічної реакції як запаморочення.

### **Спосіб застосування та дози.**

## Дорослі

### *Виразковий коліт.*

При лікуванні захворювання у фазі загострення доза підбирається індивідуально та становить до 4 г месалазину на добу, розподілена на кілька прийомів.

При підтримуючому лікуванні у стадії ремісії рекомендована доза становить до 2 г месалазину 1 раз на добу, підбирається індивідуально. Можливий також розподіл дози на кілька прийомів.

### *Хвороба Крона.*

При лікуванні захворювання у фазі загострення та підтримуючій терапії доза підбирається індивідуально і становить до 4 г месалазину на добу, розподілена на кілька прийомів.

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози, якщо не порушена функція нирок.

## Діти віком від 6 років

При лікуванні *виразкового коліту* та *хвороби Крона* у стадії загострення дозу підбирати індивідуально, починаючи з 30-50 мг/кг маси тіла/добу, розподілену на кілька прийомів. Максимальна доза становить 75 мг/кг маси тіла/добу, розподілена на кілька прийомів. Загальна добова доза не має перевищувати 4 г месалазину.

При підтримуючій терапії дозу підбирати індивідуально, починаючи з 15-30 мг/кг маси тіла/добу, розподілену на кілька прийомів. Загальна добова доза не має перевищувати 2 г месалазину.

Як правило, дітям з масою тіла до 40 кг слід призначати половину дози для дорослих, а дітям з масою тіла понад 40 кг призначати повну дозу для дорослих.

Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, з достатньою кількістю рідини, за 1 годину до їди. Як при загостренні захворювання, так і при підтримуючому лікуванні у стадії ремісії для досягнення бажаного терапевтичного ефекту таблетки Месакол слід приймати регулярно і постійно. Тривалість застосування визначає лікар. Зазвичай ремісія при виразковому коліті і хворобі Крона настає через 8-12 тижнів прийому Месаколу.

## *Діти.*

Таблетки Месакол не застосовувати дітям віком до 6 років, тому що досвід застосування препарату в цій віковій групі недостатній.

## ***Передозування.***

Дотепер про випадки інтоксикації та специфічні антидоти не повідомлялося.

У разі необхідності провести внутрішньовенну інфузію електролітів (примусовий діурез).

## **Побічні реакції.**

Побічні реакції, що найчастіше спостерігалися у ході клінічних досліджень: діарея, нудота, абдомінальний біль, головний біль, блювання та висип. Інколи зустрічаються реакції гіперчутливості та медикаментозна гарячка.

Частоту побічних ефектів, про які повідомлялося під час проведення клінічних досліджень та протягом постмаркетингового спостереження, визначено таким чином: поширені (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), рідкісні (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідкісні ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна встановити на основі наявних даних).

*З боку крові та лімфатичної системи:* дуже рідкісні – еозинофілія (як складова алергічної реакції), анемія, апластична анемія, лейкопенія (включаючи гранулоцитопенію та нейтропенію), тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія.

*З боку імунної системи:* дуже рідкісні – панколіт, реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, реакції на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

*З боку нервової системи:* поширені – головний біль; рідкісні – запаморочення; дуже рідкісні – периферична нейропатія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (у дітей у пубертатному періоді); частота невідома – ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія.

*З боку серця:* рідкісні – міокардит\* і перикардит\*.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже рідкісні – алергічні та фібротичні зміни з боку легень (включаючи задишку, кашель, бронхоспазм, алергічний альвеоліт, легеневу еозинофілію, інтерстиціальне захворювання легень, легеневу інфільтрацію, пневмоніт).

*З боку кишково-шлункового тракту:* поширені – діарея, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм; рідкісні – підвищений рівень амілази, гострий панкреатит\*; дуже рідкісні – панколіт.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* дуже рідкісні – порушення функції печінки, включаючи підвищення рівня печінкових ферментів, показників холестази (наприклад, підвищення рівня лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази та білірубіну), гепатотоксичність (у т. ч. гепатит\*, холестатичний гепатит, цироз, печінкова недостатність).

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* поширені – висип (включаючи кропив'янку, еритематозний висип); рідкісні – реакції фотосенсибілізації\*\*; дуже рідкісні – оборотна алопеція, набряк Квінке, алергічний дерматит, мультиформна еритема; частота невідома – синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром).

*З боку опорно-рухової системи і сполучної тканини:* дуже рідкісні – міалгія, артралгія, реакції, подібні до червоного вовчака.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* дуже рідкісні – порушення функції нирок

(включаючи гострий та хронічний інтерстиціальний нефрит\*, нефротичний синдром, ниркову недостатність (гостра та хронічна), яка може зникати при відміні препарату), знебарвлення сечі; частота невідома – нефролітіаз\*\*\*.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* дуже рідкісні – олігоспермія (оборотна).

*Загальні розлади:* дуже рідкісні – медикаментозна гарячка.

\*Механізм розвитку месалазиніндукованого міо- і перикардиту, панкреатиту, нефриту і гепатиту невідомий, але можливе його алергічне походження.

\*\*Фотосенсибілізація: про більш тяжкі реакції повідомляли у пацієнтів з існуючою патологією шкіри, такою як атопічний дерматит та атопічна екзема.

\*\*\*Див. розділ «Особливості застосування» для отримання детальної інформації.

Важливо відзначити, що деякі з цих порушень можуть бути пов'язані з запальним захворюванням кишечника.

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у стрипі. По 1 або 3, або 5 стрипів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробники.**

1. Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд.
2. Сан Фарма Лабораторіз Лімітед.

**Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їхньої діяльності**

1. Сурвей № 214, Ділянка № 20, Гавт.Індл.Ерія, Фаза II, Піпарія, Сільвасса - 396230, У.Т. Дадра і Нагар Хавелі, Індія.
2. 6-9, ЕППП, Картолі, Барі Брахмана, Джамму - 181133, Джамму і Кашмір, Індія.