МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Мезавант (Mezavant®)

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001297- 250117
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-001297

Торговое наименование: Мезавант

Международное непатентованное наименование: месалазин

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: месалазин 1200,0 мг.

Вспомогательные вещества: натрия кармеллоза (7MF) 11,3 мг, натрия кармеллоза (7HXF) 38,7 мг, воск карнаубский 5,0 мг, кислота стеариновая 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный 2,0 мг, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А) 30,0 мг, тальк 11,0 мг, магния стеарат 14,0 мг.

Оболочка таблетки: тальк 17,8 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1] 16,0 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:2] 16,0 мг, триэтилцитрат 3,2 мг, титана диоксид 6,0 мг, краситель железа оксид красный 3,0 мг, макрогол 6000 1,0 мг.

Описание:

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой красно-коричневого цвета. На одной стороне – гравировка «S476». На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

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 эпителий 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-В – NFκB 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 Мезавант имеет ядро, содержащее 1,2 г месалазина (5-аминосалициловая кислота, 5-АСК) в многоматричной системе. Ядро окружено оболочкой из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, взятых в соотношениях (1:1) и (1:2); состав оболочки подобран таким образом, чтобы выделение месалазина начиналось только при достижении pH выше 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 препарата натощак в дозе 1,2 г, месалазин быстро и в неизмененном 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 Мезавант и высвобождение месалазина наблюдалось приблизительно через 17,4 часа.

После приема препарата 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 натощак 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 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 препарата Мезавант 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 препарат Мезавант 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 AUC0-t AUC0-∞ 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:

Считается, что препарат Мезавант обладает схожим профилем распределения с другими месалазин-содержащими препаратами. 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 неизмененном виде. Менее 8% от абсорбированной дозы месалазина (абсорбируется 21-22% от принятой дозы) выводится в неизмененном 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 препарата Мезавант у пациентов с печеночной недостаточностью нет. После однократного приема препарата Мезавант 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

Потенциальное влияние возраста на безопасность применения месалазина следует учитывать в клинической практике у пожилых пациентов. Более того, при наличии

почечной недостаточности 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»).

У женщин AUC для месалазина в крови была в 2 раза больше, чем у мужчин.

Исходя из ограниченного количества фармакокинетических данных, фармакокинетика 5-АСК и N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты у лиц южноевропейской и испаноязычной групп считается сопоставимой.

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/1,73 м^2).
- 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.
- 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

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

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Препарат Мезавант предназначен для приема внутрь 1 раз в день во время еды. Таблетки нельзя раздавливать или разжевывать, их следует глотать целиком.

Взрослые, включая пожилых (старше 65 лет)

Индукция ремиссии: 2,4 – 4,8 г (2 – 4 таблетки) 1 раз в день. Максимальная суточная доза 4,8 г рекомендуется пациентам, у которых минимальная доза оказалась неэффективна. При приеме максимальной дозы (4,8 г/сут) эффект лечения следует оценивать через 8 недель.

Поддержание ремиссии: 2,4 г (2 таблетки) 1 раз в день.

Дети и подростки до 18 лет:

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

Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью

Специальных исследований применения препарата Мезавант 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 препарата Мезавант 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 (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 - < 1/10); нечасто (≥ 1/1,000 - < 1/100); редко (≥ 1/10,000 - < 1/1,000); частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто: тромбоцитопения*;

редко: агранулоцитоз*;

частота неизвестна: апластическая анемия*, лейкопения*, нейтропения*, панцитопения*.

Нарушения со стороны иммунной системы

редко: отек лица;

частота неизвестна: гиперчувствительность*, анафилактический шок, ангионевротический отек, синдром Стивена-Джонсона, лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль*;

нечасто: головокружение, сонливость, тремор;

частота неизвестна: нейропатия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

нечасто: боль в ухе.

Нарушения со стороны сердца

нечасто: тахикардия;

частота неизвестна: миокардит*, перикардит*.

Нарушения со стороны сосудов

часто: артериальная гипертензия;

нечасто: артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: боль в глотке/гортани*;

частота неизвестна: пневмонит как проявление гиперчувствительности (включая интерстициальный пневмонит, аллергический альвеолит, эозинофильный пневмонит), бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

нечасто: панкреатит, полип прямой кишки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

частота неизвестна: гепатит, холелитиаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: зуд, сыпь*;

нечасто: акне, алопеция, крапивница.

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*, нефротический синдром*.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: астения, слабость, повышение температуры тела*.

*см. раздел «Особые указания»

Передозировка

Препарат Мезавант – это аминосалицилат; признаки интоксикации салицилатами 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.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования у взрослых здоровых добровольцев не выявили клинически значимых взаимодействий препарата Мезавант с 4 наиболее часто используемыми противомикробными препаратами (амоксициллином, 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, так как это может повысить риск нарушения клеточного состава крови (см. разделы «Особые указания», «Побочное действие»).
- Применение месалазина вместе с антикоагулянтами группы кумарина, например, варфарином, может сопровождаться снижением активности последних. При необходимости применения такой комбинации следует тщательно контролировать протромбиновое время.

Особые указания

Описаны случаи нарушения функции почек, включая развитие нефропатии с минимальными изменениями, острого/хронического интерстициального нефрита и почечной недостаточности при применении препаратов, содержащих месалазин или его предшественники. Препарат Мезавант следует с осторожностью применять у пациентов с подтвержденной почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Всем пациентам рекомендуется пройти исследование функции почек перед началом лечения и, по крайней мере, 2 раза в год в ходе лечения.

Пациенты с хроническим нарушением функции легких, особенно с бронхиальной астмой, имеют повышенный риск развития реакций гиперчувствительности, и должны находиться под надлежащим наблюдением медицинского персонала.

После приема месалазина в редких случаях развивалось тяжелое нарушение клеточного состава крови. При появлении у пациента необъяснимого кровотечения, кровоподтеков, геморрагической сыпи, анемии, боли в горле или повышения температуры тела следует сделать анализ крови. При подозрении на нарушение клеточного состава крови лечение следует прекратить (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Побочное действие»).

При применении препарата Мезавант или других 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 препараты, содержащие месалазин, а их повторное применение недопустимо.

Имеются сообщения о повышении активности «печеночных» трансаминаз у пациентов, принимавших препараты, содержащие месалазин. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Мезавант пациентам с печеночной недостаточностью.

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 пациентов препаратом Мезавант следует учитывать вызываемую месалазином нефротоксичность.

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-Ac-5-ACA). Поэтому для определения содержания норметанефрина в моче должен использоваться альтернативный селективный метод.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований влияния препарата Мезавант на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами не проводилось. Считается, что препарат Мезавант 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, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 1,2 г.
По 12 таблеток в блистер из полиамида/алюминия/ПВХ, покрытый алюминиевой фольгой.
По 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Срок годности

2 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель (все стадии):

Космо С.п.А., Италия / Cosmo S.p.A., Italy
Виа К Коломбо, 1, 20020, Лайнате, Милан, Италия / Via C. Colombo, 1, 20020, Lainate, Milan, Italy

Владелец регистрационного удостоверения:

Шайер Фармасьютикалс Айерленд Лимитед, Ирландия / Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Ireland

5 Ривервок, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия / 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу:

Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед, Великобритания

121099, Москва, Смоленская пл., д. 3, Смоленский Пассаж, Регус

Тел.: +7 495 981 34 91, факс: +7 495 937 82 00

Представитель компании Дмитриев Д.В.