

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мезавант, 1,2 г, таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: месалазин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1200,0 мг месалазина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 30,0 мг, кармеллоза натрия (7MF) – 11,3 мг, кармеллоза натрия (7HXF) – 38,7 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, с гравировкой «S476» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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 (в возрасте 10 лет и старше, с массой тела более 50 кг)

Индукция ремиссии (первые 8 недель): 2,4–4,8 г (2–4 таблетки) 1 раз в день.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью

Специальных исследований применения месалазина у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью не проводилось (см. разделы 4.3 и 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность Мезаванта у детей с массой тела 50 кг и менее и возраста менее 10 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к салицилатам (включая месалазин) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации

<30 мл/мин/1,73 м²) и/или тяжелая печеночная недостаточность.

Детский возраст до 10 лет и/или масса тела 50 кг и менее (из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось о появлении тяжелых кожных нежелательных реакций, включая лекарственные реакции, сопровождающиеся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), такие как синдром Стивенса-Джонсона (SJS) и токсический эпидермальный некролиз (TEN), 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.

Почечная и 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 являющихся пролекарствами месалазина. Пациентам с установленным нарушением функции почек от легкой до умеренной степени тяжести следует соблюдать осторожность при приеме препарата. Всем пациентам рекомендуется пройти исследование функции почек перед началом лечения и затем повторять его не менее 2-х раз в год в ходе лечения. Лечение месалазином следует прекратить при ухудшении функции почек.

Нарушение функции легких

Пациенты с хроническим нарушением функции легких, особенно с астмой, подвержены риску реакций гиперчувствительности и должны находиться под тщательным наблюдением.

Патологические изменения состава крови (дискразия крови)

Дискразия крови после лечения месалазином наблюдалась редко. Если у пациента развиваются необъяснимые кровотечения, синяки, пурпура, анемия, лихорадка или боль в горле, необходимо провести гематологическое исследование. Если есть подозрение дискразии крови, лечение следует прекратить (см. разделы 4.5 и 4.8).

Реакции гиперчувствительности со стороны сердца

При применении препарата Мезавант 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 и перикардита. При подозрении на такую реакцию гиперчувствительности нельзя повторно применять препараты, содержащие месалазин.

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, и не возобновлять его применение.

Нарушение функции печени

Сообщалось о повышении уровня ферментов печени у пациентов, принимавших препараты, содержащие месалазин. Рекомендуется с осторожностью принимать месалазин пациентам с нарушением функции печени.

Аллергия на сульфасалазин

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с аллергией на сульфасалазин из-за потенциального риска реакций перекрестной чувствительности между сульфасалазином и месалазином.

Непроходимость верхних отделов желудочно-кишечного тракта

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

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в максимальной рекомендованной дозе (4 таблетки), что может трактоваться как «не содержит натрия».

Нефролитиаз

Сообщалось о случаях нефролитиаза при применении месалазина, в том числе камней со стопроцентным содержанием месалазина. Во время лечения рекомендуется обеспечить адекватное потребление жидкости.

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-ацетил-5-аминосалициловой кислоты (N-Ас-5-ASA). Поэтому для определения содержания норметанефрина в моче должен использоваться альтернативный селективный метод.

Месалазин может приводить к окрашиванию мочи в красно-коричневый цвет после контакта с гипохлоритом натрия, отбеливающим веществом (например, в санузлах при контакте с поверхностями, которые очищались гипохлоритом натрия, содержащимся в некоторых отбеливателях).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования у взрослых здоровых добровольцев не выявили клинически значимых взаимодействий месалазина с 3 наиболее часто используемыми противомикробными препаратами (амоксиксциллином, 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 нежелательных реакций со стороны почек;
- месалазин ингибирует активность тиопуринометилтрансферазы. Рекомендуется с осторожностью применять 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 (см. разделы 4.4 и 4.8);
- применение антикоагулянтов кумаринового ряда, например, варфарина, может привести к снижению антикоагулянтной активности. Если эта комбинация необходима, следует тщательно контролировать протромбиновое время.

Рекомендуется принимать Мезавант во время еды (см. разделы 4.2 и 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 неблагоприятные последствия (в том числе нарушения показателей крови, таких как лейкопения, тромбоцитопения и анемия).

Препарат Мезавант следует применять во время беременности, только если возможная польза для матери является более значимой, чем потенциальный риск для плода. Следует соблюдать осторожность при приеме высоких доз препарата.

Лактация

Месалазин проникает в грудное молоко человека в небольшом количестве, а ацетилированная форма месалазина – 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. Сообщалось о случаях спорадической острой диареи у младенцев, матери которых во время грудного вскармливания принимали месалазин.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния месалазина на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами не проводилось. Считается, что месалазин оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), 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 %.

Профиль безопасности в популяции пациентов детского возраста согласуется с профилем безопасности в исследованиях у взрослых и при пострегистрационном применении.

Нежелательные реакции классифицируются в соответствии с системно-органным классом (см. таблицу ниже). В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции классифицируются по частоте их возникновения следующим образом: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, ассоциированные с приемом Мезаванта		
Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Тромбоцитопения*
	Редко	Агранулоцитоз*
	Частота неизвестна	Апластическая анемия*, лейкопения*, нейтропения*, панцитопения*
Нарушения со стороны	Нечасто	Отек лица

иммунной системы	Частота неизвестна	Гиперчувствительность*, анафилактический шок, ангионевротический отек
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль*
	Нечасто	Головокружение, сонливость, тремор
	Частота неизвестна	Повышение внутричерепного давления, нейропатия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Боль в ухе
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия
	Частота неизвестна	Миокардит*, перикардит*
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия
	Нечасто	Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Фаринголарингеальная боль*
	Частота неизвестна	Гиперчувствительный пневмонит (включая интерстициальный пневмонит, аллергический альвеолит, эозинофильный пневмонит), бронхоспазм
Желудочно-кишечные нарушения	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* (например, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина)
	Частота неизвестна	Гепатит, гепатотоксичность, холелитиаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд, сыпь*
	Нечасто	Акне, алоpecia, крапивница
	Редко	Фотосенсибилизация
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона (SJS)*, токсический эпидермальный некролиз (TEN)*, лекарственная сыпь, сопровождающаяся

		эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Артралгия, боль в спине
	Нечасто	Миалгия
	Частота неизвестна	Синдром СКВ, волчаночно-подобный синдром
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Почечная недостаточность*
	Частота неизвестна	Интерстициальный нефрит*, нефротический синдром*, нефролитиаз*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	Олигоспермия (обратимая)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения, усталость, пирексия*

*См. раздел 4.4.

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.

Фотосенсибилизация

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

Синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN)

Сообщалось о появлении тяжелых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) и лекарственную сыпь, сопровождающуюся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), в связи с лечением месалазином (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»).

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 7172 235-135

Адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Препарат Мезавант – это аминсалицилат; признаки интоксикации салицилатами включают шум в ушах, вертиго, головную боль, спутанность сознания, сонливость, отек легких, дегидратацию, как результат повышенного потоотделения, рвоты и диареи, гипервентиляцию, гипогликемию, нарушение электролитного баланса и pH крови, гипертермию.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное кишечное средство.

Код АТХ: A07EC02

Механизм действия

Месалазин – это производное 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). 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 – 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.

Фармакодинамические исследования

Таблетка препарата Мезавант имеет ядро, содержащее 1,2 г месалазина в многоматричной системе. Ядро окружено оболочкой из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) и сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:2), состав оболочки подобран таким образом, чтобы выделение месалазина начиналось только при достижении pH около 7.

Клиническая эффективность и безопасность

Мезавант был изучен в двух исследованиях фазы 3 с контролем плацебо с аналогичным дизайном (SPD476-301 и SPD476-302) с 623 рандомизированными пациентами с активным язвенным колитом легкой и умеренной степени тяжести. Мезавант в дозе 2,4 г/сут и 4,8 г/сут при приеме вместе с пищей демонстрировал статистическое превосходство по сравнению с плацебо у пациентов, добившихся ремиссии от язвенного колита через

8 недель лечения. При использовании индекса активности язвенного колита (UC-DAI) ремиссию определяли как балл UC-DAI ≤ 1 ; с баллом 0 для ректального кровотечения и частоты стула и для снижения балла сигмоидоскопии не менее чем на 1 пункт по сравнению с исходным уровнем. Исследование SPD476-302 включало препарат сравнения – мезалазин с модифицированным высвобождением в зависимости от pH 7 2,4 г/сут (по 0,8 г три раза в день) в качестве внутренней группы сравнения. В момент достижения первичной переменной ремиссии были получены следующие результаты:

Исследование SPD476-301 (n = 262 ^б)				
	Плацебо	Мезавант 2,4 г/сут два раза в день	Мезавант 4,8 г/сут один раз в день	
% пациентов в ремиссии	12,9	34,1 ^а	29,2 ^а	
Исследование SPD476-302 (n = 341 ^б)				
	Плацебо	Мезавант 2,4 г/сут один раз в день	Мезавант 4,8 г/сут один раз в день	Мезалазин pH 7- зависимый с модифицированным выбросом 2,4 г/сут три раза в день
% пациентов в ремиссии	22,1	40,5 ^а	41,2 ^а	32,6 ^{NS}

^а статистически отличается от плацебо ($p < 0,025$);

^б с учетом популяции всех участников исследования;

^{NS} незначительно ($p > 0,05$).

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах фазы 3 было проведено на 107 пациентах детского возраста от 5 до 17 лет (включительно) с язвенным колитом легкой и умеренной степени тяжести для оценки безопасности и эффективности препарата Мезавант в двойной слепой острой (ДСО) фазе и двойной слепой поддерживающей (ДСП) фазе. Пациенты получали низкую или высокую дозу месалазина в зависимости от веса в четырех весовых группах: от 18 до 23 кг ($n = 3$), > 23 кг до ≤ 35 кг ($n = 9$), > 35 кг до ≤ 50 кг ($n = 29$) и > 50 кг до ≤ 90 кг ($n = 66$). Низкая доза находилась в диапазоне от 900 до 2400 мг/сут, а высокая доза – в диапазоне от 1800 до 4800 мг/сут. Клиническое воздействие таблеток месалазина 1200 мг оценивалось на 66 пациентах весом > 50 кг до ≤ 90 кг в возрасте от 10 до 17 лет.

Первичная конечная точка фаз двойного слепого лечения была определена с точки зрения клинического ответа. Клинический ответ был определен как частичный Индекс активности язвенного колита (UC-DAI) с баллом ≤ 1 , при этом балл 0 означал ректальное кровотечение, а ≤ 1 означал частоту стула и общую оценку врача равную 0.

Через 8 недель лечения на этапе ДСО фазы 37,0 % пациентов достигли клинического ответа в группе низкой дозы по сравнению с 65,4 % пациентов в группе высокой дозы. Коэффициент ответа на 8-й неделе в этих дозовых группах составил 50,0 % и 56,3 %, соответственно, у пациентов, весящих > 50 кг до ≤ 90 кг, получавших таблетки месалазина 1200 мг. На этапе ДСП фазы через 26 недель лечения 54,8 % пациентов сохранили клинический ответ в группе низкой дозы по сравнению с 53,3 % пациентов в группе высокой дозы. Частота ответа на 26-й неделе составила 50 % в обеих дозовых группах у пациентов, весящих > 50 кг до ≤ 90 кг, которые получали таблетки месалазина 1200 мг. Исследование не было предназначено для оценки отличий между низкой дозой и высокой

дозой.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Абсорбция

Исследования с проведением гамма-сцинтиграфии показали, что, после однократного приема здоровыми добровольцами препарата натошак в дозе 1,2 г, месалазин быстро и в неизменном виде проходит через верхние отделы желудочно-кишечного тракта. При этом на сцинтиграфических изображениях 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 наблюдались 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 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 до 4,8 г был пропорционален принятой дозе. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) месалазина в плазме в интервале доз от 1,2 до 2,4 г повышалась приблизительно прямо пропорционально, тогда как в диапазоне доз от 2,4 до 4,8 г – пропорционально дозе, но в меньшей степени, при этом нормализованное значение дозы на уровне 4,8 г в среднем составляет 74 % от дозы, равной 2,4 г на основе среднегеометрических значений.

При фармакологическом изучении однократного и многократного приема месалазина в дозе 2,4 г и 4,8 г с обычной пищей 56 здоровыми добровольцами 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 натошак. В исследованиях фазы 3 месалазин принимали с пищей.

В фармакокинетическом исследовании месалазина 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 натошак. Увеличение возраста сопровождалось повышением системной экспозиции месалазина и его метаболита N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты (рассчитанной на основе AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ 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. Системное воздействие у отдельных субъектов обратно коррелировало с функцией почек,

оцениваемой по расчетному клиренсу креатинина.

В многоцентровом открытом исследовании фазы 1 (SPD476-112) у пациентов детского возраста (от 5 до 17 лет), которым был поставлен диагноз язвенный колит, дозировку месалазина стратифицировали по весу. Пациенты были случайным образом отнесены в одну из трех возможных терапий 30, 60 или 100 мг/кг/сут. Пациенты получали общую дозу от 900 до 4800 мг месалазина в день в течение 7 дней.

Фармакокинетическое равновесное состояние было достигнуто к пятому дню для всех доз. В день 7 системное воздействие месалазина (5-АСК), измеренное по средней AUC_{ss} и $C_{max,ss}$, возросло пропорционально дозе между 30 мг/кг/сут и 60 мг/кг/сут месалазина. В дозах от 60 мг/кг/сут до 100 мг/кг/сут системное воздействие месалазина увеличивалось субпропорционально. Средняя доля поглощенного месалазина (на основе восстановления в моче) была аналогична при дозах 30 мг/кг/сут и 60 мг/кг/сут, составив 29,4 % и 27,0 %, соответственно.

Указанные результаты аналогичны выраженной в процентах доле дозы месалазина, всосавшейся у взрослых в предыдущем исследовании (SPD476-105), при этом значения находились в диапазоне 17–22 % у взрослых мужчин и 24–32 % у взрослых женщин.

Всосавшаяся доля месалазина в процентном отношении была ниже при дозе 100 мг/кг/сут (22,1 %). Не отмечалось явной разницы в системном воздействии месалазина (N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты) среди детей (в возрасте от 5 до 12 лет) и подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) при такой основанной на весе дозовой парадигме (т.е. мг/кг).

Распределение

Считается, что месалазин 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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

У взрослых средняя величина почечного клиренса (CL_R) составляла 1,8 л/ч и 2,9 л/ч при однократных дозах 2,4 г и 4,8 г, соответственно, и немного выше на 14-й день многократного приема: 5,5 л/ч и 6,4 л/ч при дозах 2,4 г/сут и 4,8 г/сут. Средняя величина почечного клиренса метаболита была выше, составляя приблизительно 12–15 л/ч после однократного и многократного приема месалазина в дозе 2,4 г/сут и 4,8 г/сут.

Особые группы пациентов

Дети

У пациентов детского возраста средняя величина почечного клиренса 5-АСК в равновесном состоянии варьировала от приблизительно 5,0 до 6,5 л/ч (83–108 мл/мин), что аналогично тому, что наблюдалось у взрослых испытуемых. Наблюдалась тенденция к снижению CL_R с увеличением дозы, и индивидуальные оценки CL_R сильно варьировали. Средняя величина CL_R N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты варьировала от 10,0 до 16,2 л/ч

(166–270 мл/мин) с тенденцией к снижению при увеличении дозы.

Печеночная недостаточность

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.

Почечная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

Данные фармакокинетики у пожилых людей не исследовались.

Следует учитывать потенциальное влияние на безопасное применение месалазина в клинической практике у пациентов пожилого возраста. Кроме того, у пациентов с нарушениями функции почек связанное с этим снижение скорости выведения и повышение системной концентрации месалазина может представлять собой повышенный риск развития нефротоксических нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Пол

В различных клинических исследованиях месалазина величина AUC месалазина в плазме крови у женщин оказалась в 2 раза выше, чем у мужчин.

Раса

Основываясь на ограниченных фармакокинетических данных, фармакокинетика 5-АСК и N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты оказывается сопоставимой у испытуемых европейского и латиноамериканского происхождения.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные, что является клинически незначимым.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Кармеллоза натрия (7MF)

Кармеллоза натрия (7HXF)

Воск карнаубский

Стеариновая кислота

Кремния диоксид коллоидный

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Тальк

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Тальк

Метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1]

Метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:2]

Триэтилцитрат

Титана диоксид

Краситель оксид железа красный

Макрогол 6000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 12 таблеток в блистер из полиамида/алюминия/ПВХ, покрытый алюминиевой фольгой.
По 5 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

Такеда Фармасьютикалс Интернешнл АГ Айерленд Бренч

Блок 2, Майсиан Плаза, 50-58 Баггот Стрит Лоуер, Дублин 2, D02 HW68, Ирландия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1;

Тел: +7 (495) 933 55 11;

Факс: +7 (495) 502 16 25;

Адрес электронной почты: russia@takeda.com

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

050040, г. Алматы, ул. Шашкина, 44;

Тел: +7 (727) 244 40 04;

Адрес электронной почты: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мезавант доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.