

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Мезавант (Mezavant®)

Регистрационный номер: ЛП-001297

Торговое название: Мезавант

Международное непатентованное название: месалазин

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Состав:

1 таблетка содержит:

Активный компонент: месалазин 1200 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки: 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: противомикробное и противовоспалительное кишечное средство.

Код АТХ: A07EC02

Фармакологическое действие:*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 больных 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 реализоваться путем воздействия на рецепторы PPAR-γ.

Фармакокинетика

Таблетка препарата Мезавант имеет ядро, содержащее месалазин (5-аминосалициловая кислота, 5-АСК) в многокомпонентной матрице. Ядро окружено оболочкой из сополимеров метакриловой кислоты типов А и В; оболочка разработана так, чтобы выделение месалазина начиналось только при достижении рН 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 натошак в дозе 1,2 г месалазин быстро и в неизменном виде проходит через верхние отделы желудочно-кишечного тракта. При этом выявляются следы ¹⁴С-меченного месалазина 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 однократного приема препарата здоровыми добровольцами в дозе 2,4 г или 4,8 г 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 демонстрировали широкую вариабельность. Уровень системной экспозиции месалазина – АUC (площадь под кривой «концентрация – время») - при приеме препарата в диапазоне 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 от 2,4 г до 4,8 г увеличивалась менее, чем пропорционально дозе.

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, достигая максимальных концентраций через 8 часов после однократного приема.

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 6 часов после приема. Однако пища, богатая жирами, повышала системную экспозицию месалазина (среднее значение C_{max} – на 91%, среднее значение АUC – на 16%) по сравнению с показателями натощак.

Распределение:

Считается, что препарат Мезавант обладает сходным профилем распределения, что и другие месалазин-содержащие препараты. Месалазин имеет относительно малый объем распределения, равный примерно 18 л, что свидетельствует о минимальном системном распределении. При концентрации месалазина в плазме крови до 2,5 мкг/мл и концентрации N-ацетил-5-аминосалицилата до 10 мкг/мл вещества связывались с белками плазмы крови на 43% и 78-83% соответственно.

Метаболизм:

Единственным важным 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:

Всосавшийся 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. Из 21 – 22% всосавшейся дозы препарата менее 8% месалазина выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 часов. Около 13% выводится в течение 4 часов в виде N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты. Видимый период полувыведения месалазина и его основного метаболита после приема препарата в дозе 2,4 и 4,8 г были в среднем 7-9 и 8-13 часов соответственно.

Особые категории больных:

Данных о применении препарата Мезавант у больных с нарушением функции печени нет. После однократного приема препарата Мезавант в дозе 4,8 г системная экспозиция месалазина у пожилых пациентов (старше 65 лет, средний клиренс креатинина 68-76 мл/мин) превосходила таковую у более молодых пациентов (18 – 35 лет, средний клиренс креатинина 124 мл/мин) до 2 раз. Уровень системной экспозиции обратно пропорционален функции почек, оцененной по клиренсу креатинина. Это следует учитывать при лечении пожилых пациентов препаратом Мезавант.

У больных с нарушением функции почек может наблюдаться снижение скорости выведения и повышение концентрации месалазина в плазме крови, что может сопровождаться увеличением риска нежелательных побочных реакций со стороны мочевыделительной системы.

У женщин площадь под кривой AUC («концентрация – время») месалазина была в 2 раза больше, чем у мужчин.

Исходя из ограниченного количества фармакокинетических данных, фармакокинетика 5-АСК и N-ацетил-5-АСК у лиц южноевропейской и испаноязычной группы считается одинаковой.

Показания к применению

- Индукция ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у больных со слабым или умеренно выраженным язвенным колитом.
- Поддержание ремиссии у больных с язвенным колитом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к салицилатам (включая месалазин) или любому вспомогательному компоненту препарата.

- Тяжелое нарушение функций почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²).
- Тяжелое нарушение функций печени.
- Детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата у данной категории больных).

С осторожностью

- Легкое или умеренно выраженное нарушение функции почек.
- Хроническое нарушение функции легких (бронхиальная астма).
- Заболевания, предрасполагающие к развитию мио- или перикардита.
- Препарат с осторожностью назначают больным, имеющим аллергию на сульфасалазин, из-за возможной перекрестной гиперчувствительности к месалазину.

Беременность и период лактации

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 в тканях плода значительно ниже, чем при применении в терапевтических дозах у взрослых людей. Исследования на животных не выявили неблагоприятного действия месалазина на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды и 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 лактации

Месалазин выводится с грудным молоком в небольшом количестве, а метаболит N-ацетил-5-аминосалициловая кислота – в более высокой концентрации. В период лактации месалазин следует применять с осторожностью и только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. У грудных детей были описаны случаи спорадической диареи.

Способность к зачатию

Имеющиеся данные не свидетельствуют о длительном влиянии месалазина на способность мужчин к зачатию.

Способ применения и дозы

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

Взрослые, включая пожилых (старше 65 лет)

Индукция ремиссии: 2,4 – 4,8 г (2 – 4 таблетки) 1 раз в день. Для больных, не чувствительных к минимальной дозе, рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 4,8 г. 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.

Специальных исследований применения препарата Мезавант у больных с нарушением функций печени или почек не проводилось.

Побочное действие

Наиболее часто возникающими побочными явлениями в ходе клинических исследований были головная боль, боль в области живота и тошнота. Ни для одной нежелательной побочной реакции частота не превышала 10%. При применении препарата Мезавант другие побочные реакции наблюдались реже.

Нежелательные реакции препарата Мезавант, а также нежелательные реакции, возникшие при приеме других месалазин-содержащих препаратов систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи

Со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: тромбоцитопения

Частота неизвестна: агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкопения, нейтропения, панцитопения.

Со стороны центральной нервной системы:

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, сонливость, тремор.

Частота неизвестна: нейропатия

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: повышение артериального давления.

Нечасто: тахикардия, гипотония.

Частота неизвестна: миокардит, перикардит.

Со стороны дыхательной системы:

Нечасто: боль в глотке/гортани.

Частота неизвестна: бронхоспазм

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: вздутие живота, боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, метеоризм, тошнота, отклонение показателей функциональных печеночных проб (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин).

Нечасто: колит, панкреатит, полип прямой кишки.

Частота неизвестна: гепатит, холелитиаз.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: зуд, сыпь.

Нечасто: угревые высыпания, алопеция.

Со стороны иммунной системы:

Нечасто: крапивница.

Частота неизвестна: пневмонит гиперчувствительности (включая интерстициальный пневмонит, аллергический альвеолит, эозинофильный пневмонит), ангионевротический отек, синдром, сходный с системной красной волчанкой.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной и костной ткани:

Часто: артралгия, сопутствующая боли в мышцах, боль в пояснице.

Со стороны мочеполовой системы:

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит.

Общее состояние

Часто: астения, повышение температуры тела.

Нечасто: отек лица, слабость.

Передозировка

Препарат Мезавант – это аминсалицилат; признаки интоксикации салицилатов 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 рН крови, гипертермию.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований взаимодействия препарата Мезавант с другими лекарствами не проводилось. Однако имеются данные о взаимодействии препаратов, содержащих месалазин, с лекарственными препаратами.

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 тиопуринометилтрансферазы. Рекомендуется с осторожностью принять месалазин одновременно с азатиоприном или меркаптопурином, так как это может повысить риск нарушения клеточного состава крови.

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 и меры предосторожности

При применении препаратов, содержащих месалазин или его предшественники, описаны случаи нарушения функции почек, включая минимальную нефропатию и острый/хронический интерстициальный нефрит. Препарат Мезавант следует с осторожностью применять у больных с подтвержденным слабым или умеренно выраженным нарушением функции почек. Всем больным рекомендуется пройти исследование функции почек перед началом лечения и, по крайней мере, 2 раза в год в ходе лечения.

Больные с хроническим нарушением функции легких (астмой), имеют повышенный риск развития реакций гиперчувствительности, и должны находиться под постоянным наблюдением медицинского персонала.

После приема месалазина в редких случаях развивалось тяжелое нарушение клеточного состава крови. При появлении у больного необъяснимого кровотечения, кровоподтеков, пурпуры, анемии, повышения температуры тела или боли в горле следует провести анализ крови. При подозрении на нарушение клеточного состава крови лечение следует прекратить.

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 больным 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 больных, принимавших препараты, содержавшие месалазин. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Мезавант больным с нарушением функции печени.

Следует проявлять осторожность при лечении больных, 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 больных препаратом Мезавант следует учитывать вызываемую месалазином нефротоксичность.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами

Исследований влияния препарата Мезавант на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не проводилось. Считается, что препарат Мезавант не оказывает влияние на эту способность.

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.

Срок годности

2 года.
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель, упаковка, выпускающий контроль качества:

Космо С.п.А., Италия, Виа К Коломбо, 1, 20020, Лайнате, Милан.

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58