

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.07.2016 № 730
Ресстраційне посвідчення
№ UA/4990/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНТАСА
(PENTASA®)

Склад:

діюча речовина: месалазин;

1 таблетка містить месалазину 500 мг;

допоміжні речовини: повідон, етилцелюлоза, магнію стеарат, тальк, целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки з вкрапленнями від біло-сірого до блідо-коричневого кольору. З фаскою, рискою та тисненням «500» і «mg» по обидві сторони риси з одного боку таблетки, і «PENTASA» з іншого боку таблетки. Діаметр: 13,5 мм.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Месалазин є активним компонентом сульфасалазину, який застосовують для лікування виразкового коліту і хвороби Крона.

Клінічні дослідження свідчать, що терапевтичні властивості месалазину при пероральному та ректальному застосуванні зумовлені його місцевою дією на запалені ділянки кишечника, аніж системним ефектом.

У пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника спостерігаються підвищена міграція лейкоцитів, аномальне продукування цитокінів, збільшення продукування метаболітів арахідонової кислоти (особливо лейкотрієнів В4), підвищення концентрації вільних радикалів у запалених тканинах кишечника.

Фармакологічний ефект месалазину у дослідженнях *in-vitro* та *in-vivo* полягає у пригніченні хемотаксису лейкоцитів, зменшенні продукування цитокінів і лейкотрієнів і нейтралізації вільних радикалів. Механізм дії месалазину не визначений.

Порівняльний аналіз 9 неекспериментальних досліджень (3 групових дослідження і 6 досліджень методом випадок-контроль) 334 випадків колоректального раку і 140 випадків дисплазії серед 1932 пацієнтів з виразковим колітом продемонстрували, що у пацієнтів, які проходять лікування месалазином, ризик виникнення колоректального раку скоротився на 50 %, а також показали комбінований клінічний результат для колоректального раку і дисплазії. Скорочення ризику виникнення колоректального раку залежить від дозування, про що свідчить порівняльний аналіз досліджень щоденних записів дозувань, згідно з якими месалазин має хемопреентивну дію $\geq 1,2$ г/добу. Крім того, хемопрофілактика пов'язана з позитивною дозою месалазину. Нарешті, було виявлено, що дотримання підтримуючого лікування месалазином скорочує ризик виникнення колоректального раку.

Дія месалазину, виявлена за допомогою експериментальних моделей і біопсії пацієнтів, підтверджує роль препарату у запобіганні колоректального раку, спричиненого виразковим

колітом, а також зниженні кількості пов'язаних і не пов'язаних із запальним процесом сигнальних шляхів, задіяних у розвитку колоректального раку, спричиненого колітом.

Фармакокінетика.

Терапевтична дія месалазину в основному визначається його місцевим контактом з ділянкою запалення слизової оболонки кишечника.

Пентаса, таблетки пролонгованої дії, являє собою мікрогранули месалазину, вкриті етилцелюлозою. Після прийому та розчинення месалазин поступово вивільняється з кожної мікрогранули під час проходження таблетки через шлунково-кишковий тракт, від дванадцятипалої до прямої кишки при будь-яких значеннях рН кишкового середовища. Через годину після перорального застосування препарату мікрогранули виявляються у дванадцятипалій кишці незалежно від вживання їжі. Середній час пасажу через кишечник у здорових добровольців становить 3-4 години.

Біотрансформація: месалазин перетворюється на N-ацетил-месалазин (ацетил-месалазин) як пресистемно у слизовій оболонці кишечника, так і системно у печінці. Незначне ацетилювання здійснюється за участі бактерій товстого кишечника. Ацетилювання месалазину, імовірно, не пов'язане з фенотипом ацетилювання пацієнта. Також вважається, що ацетил-месалазин є клінічно та токсикологічно неактивним.

Абсорбція: від 30 % до 50 % препарату при пероральному застосуванні всмоктується у тонкому кишечнику. Вже через 15 хвилин після введення месалазин визначається у плазмі крові. Максимальна концентрація месалазину у плазмі крові визначається через

1-4 години після прийому препарату. Концентрація месалазину у плазмі крові поступово знижується, і вже через 12 годин після застосування не визначається. Крива концентрації ацетил-месалазину у плазмі має такий самий характер, але в цілому для нього характерні більш високі концентрації і більш повільна елімінація. Метаболічне співвідношення у плазмі ацетил-месалазину до месалазину становить 3,5 до 1,3 після перорального введення у дозі 500 мг 3 рази на добу і 2 г 3 рази на добу відповідно, що відображає дозозалежне ацетилювання, яке у свою чергу, може бути зумовлено насиченням препаратом.

Середні стабільні концентрації месалазину у плазмі крові становлять 2 ммоль/л, 8 ммоль/л і 12 ммоль/л після 1,5, 4 і 6 г на добу відповідно. Для ацетил-месалазину ці концентрації становлять відповідно 6 ммоль/л, 13 ммоль/л і 16 ммоль/л. Проходження і вивільнення месалазину після перорального введення не залежить від прийому їжі, в той час як системне всмоктування знижується.

Розподіл: зв'язування месалазину з білками плазми становить приблизно 50 %, а ацетил-месалазину – приблизно 80 %.

Виведення: час напіввиведення месалазину становить приблизно 40 хвилин, ацетил-месалазину – приблизно 70 хвилин. У зв'язку з поступовим вивільненням месалазину із препарату під час пасажу через шлунково-кишковий тракт період напіввиведення після перорального введення не може бути визначений. Однак стан стійкої рівноваги досягається після прийому внутрішньо протягом 5 днів.

Месалазин та ацетил-месалазин виводяться із сечею і калом. У сечі присутній головним чином ацетил-месалазин.

У пацієнтів з порушеннями функції печінки та нирок унаслідок зменшення швидкості виведення та збільшення системної концентрації месалазину може підвищуватися ризик ураження нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неспецифічний виразковий коліт від легкого до помірного ступеня тяжкості, хвороба Крона.

Протипоказання.

Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів. Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок. Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки. Геморагічний діатез.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне лікування препаратом Пентаса та азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіогуаніном у дослідженнях призводило до підвищення частоти мієлосупресивних ефектів; імовірно, існує взаємодія між зазначеними засобами. Механізм цієї взаємодії остаточно не з'ясований. Рекомендується регулярно контролювати рівень лейкоцитів та відповідним чином коригувати дози тіопуринів.

За непідтвердженими даними, месалазин може послаблювати антикоагулянтний вплив варфарину.

Можливе посилення гіпоглікемічної дії похідних сульфонілсечовини, токсичної дії метотрексату. Активність фуросеміду, спіронолактону, сульфаніламідів, рифампіцину, урикозуричних препаратів (пробенециду та сульфінпіразону) може слабшати. Месалазин можливо здатний потенціювати небажану дію глюкокортикоїдів на слизову оболонку шлунку, може зменшувати всмоктування дигоксину.

Особливості застосування.

Більшість пацієнтів з непереносимістю або гіперчутливістю до сульфасалазину можуть застосовувати препарат Пентаса без ризику виникнення подібних реакцій. Проте, слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з алергією на сульфасалазин (ризик алергії до саліцилатів).

У разі гострих симптомів непереносимості: спазми та гострий біль у животі, пропасниця, сильний головний біль та висип – лікування слід негайно припинити.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки.

До початку або під час лікування, на власний розсуд лікаря, слід контролювати функціональні показники печінки, такі як АЛТ або АСТ.

Препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю. Слід регулярно контролювати функцію нирок (наприклад, рівень сироваткового карбаміду, рівень сироваткового креатиніну, осадження сечі та концентрації метгемоглобіну), особливо на початку лікування. Необхідно визначити урологічний статус пацієнта (тест-смужки) до та під час лікування на власний розсуд лікаря. У пацієнтів, у яких протягом лікування розвивається порушення функції нирок, слід запідозрити месалазин-індуковану нефротоксичність.

Одночасне застосування інших препаратів з відомим нефротоксичним ефектом потребує частішого контролю функції нирок.

Пацієнтам з порушенням функції дихання, зокрема бронхіальною астмою, необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря протягом курсу лікування.

Месалазин-індуковані реакції гіперчутливості з боку серця (міокардит та перикардит) виникають рідко. На тлі прийому месалазину дуже рідко відзначалися патологічні зміни з боку системи крові. Перед початком та протягом лікування лікар на свій розсуд може рекомендувати проведення аналізу крові з визначенням лейкоцитарної формули.

При супутньому лікуванні з азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіогуаніном ризик виникнення патологічних змін з боку крові може збільшуватися. При наявності ознак або підозри щодо подібних побічних реакцій лікування слід припинити.

Рекомендується зробити додаткові аналізи крові та сечі через 14 днів після початку лікування, а потім додатково 2-3 аналізи з інтервалом у 4 тижні. Якщо результати у межах норми, наступні аналізи слід проводити кожні три місяці. Якщо виникають додаткові симптоми, ці аналізи необхідно провести негайно.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр. Концентрація препарату у плазмі пуповинної крові становить приблизно одну десяту від концентрації в материнській плазмі. У

пуповинній і материнській плазмі виявляються однакові концентрації метаболіту ацетил-месалазину.

У декількох неекспериментальних дослідженнях жодних тератогенних ефектів, а також жодних доказів значного ризику застосування людям не виявлено. Дослідження прийому перорального месалазину, що проводили на тваринах, не виявили прямих або непрямих шкідливих наслідків для вагітності, розвитку ембріона та плода, пологів або постнатального розвитку.

Були повідомлення про порушення з боку системи крові (панцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія) у новонароджених, матері яких застосовували месалазин.

Лише в одному випадку після тривалого застосування, упродовж вагітності, месалазину у високій дозі (2-4 г перорально) повідомлялося про ниркову недостатність у новонародженого. У період вагітності месалазин можна застосовувати тільки тоді, коли, на думку лікаря, потенційна користь для матері перевищує імовірний ризик для плода.

Годування груддю.

Месалазин проникає у грудне молоко. Концентрація месалазину у грудному молоці нижча, ніж у крові матері, тоді як метаболіт, що утворюється – ацетил-месалазин – з'являється в молоці в таких самих або більших концентраціях.

Дані щодо перорального застосування препарату у період годування груддю обмежені. Контрольованих досліджень дії препарату Пентаса під час годування груддю не проводили. Не можна виключити реакцій гіперчутливості, таких як діарея, у немовлят. Якщо у грудної дитини виникне діарея, годування груддю слід припинити.

Препарат Пентаса можна приймати в період годування груддю, але лише у разі, коли, на думку лікаря, потенційна користь для матері перевищує імовірний ризик для дитини.

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

Месалазин не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення, слід утриматися від керування автотранспортом.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі Індивідуальне дозування.		
	<i>Виразковий коліт</i>	<i>Хвороба Крона</i>
<i>Стадія загострення</i>	До 4 г месалазину 1 раз на добу або за кілька прийомів.	До 4 г месалазину на добу за кілька прийомів.
<i>Підтримуюча терапія</i>	Рекомендується прийом 2 г месалазину 1 раз на добу.	До 4 г месалазину на добу за кілька прийомів
Діти (≥ 6 років) Індивідуальне дозування. Є лише обмежені документальні дані щодо ефективності для дітей віком 6-18 років.		
	<i>Виразковий коліт</i>	<i>Хвороба Крона</i>
<i>Стадія загострення</i>	Початкова доза – 30-50 мг/кг/добу за кілька прийомів. Максимальна доза – 75 мг/кг/добу за кілька прийомів. Загальна доза – не більше 4 г/добу (максимальна доза для дорослих).	
<i>Підтримуюча терапія</i>	Початкова доза – 15-30 мг/кг/добу за кілька прийомів. Загальна доза – не більше 2 г/добу (рекомендована доза для дорослих).	Початкова доза – 15-30 мг/кг/добу за кілька прийомів. Загальна доза – не більше 4 г/добу (рекомендована доза для дорослих).

Як правило, дітям з масою тіла менше 40 кг призначається половина дози для дорослих, а дітям з масою тіла понад 40 кг призначається повна доза для дорослих.

Таблетки приймати всередину, не розжовуючи. Для полегшення проковтування таблетку можна розчинити у 50 мл холодної води. Слід перемішати та одразу випити.

Тривалість лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання.

Діти. Не слід застосовувати препарат для лікування дітей віком до 6 років.

Передозування.

Існує лише обмежений клінічний досвід передозування препарату Пентаса, який не вказує на наявність ниркової або печінкової токсичності. Специфічного антидоту немає, лікування має бути симптоматичним та підтримуючим. Надходили свідчення про вживання пацієнтами добових доз препарату до 8 г протягом місяця без виникнення будь-яких побічних ефектів.

Завдяки розробці гранул пролонгованої дії та специфічних фармакокінетичних властивостей месалазину отруєння не очікується навіть при прийомі препарату у великих дозах.

Загалом, симптоми мають відповідати симптомам отруєння солями саліцилової кислоти: кислотно-лужна інтоксикація, гіпервентиляція легенів, зневоднення, спричинене потінням і блюванням, гіпоглікемія.

Лікування передозування: при ацидозі або алкалозі – відновлення кислотно-лужного та електролітного балансу; при зневодненні – регідратація; при гіпоглікемії – застосування глюкози. Додатково проводити внутрішньовенне переливання розчинів електролітів для збільшення діурезу. Ретельний контроль функції нирок.

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 $\geq 1\%$ до $< 10\%$), рідкісні (від $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$), дуже рідкісні (від $< 0,01\%$), частота невідома.

З боку системи крові і 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, частота невідома – реакції гіперчутливості.

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

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, легенеvu еозинофілію, інтерстиціальне захворювання легень, легенеvu інфільтрацію, пневмоніт).

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідкісні – порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня печінкових ферментів, показників холестази, білірубину); 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.

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 інтерстиціальний нефрит* (гострий та хронічний), нефротичний синдром, ниркову

недостатність (гостра та хронічна)), знебарвлення сечі, ниркова недостатність, яка може зникати при відміні препарату.

З боку статевих органів: дуже рідкісні – олігоспермія (оборотна).

Загальні розлади: окремі випадки медикаментозної гарячки.

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

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 5 або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Феррінг ГмбХ, Німеччина/Ferring GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вітланд 11, 24109 Кіль, Німеччина/Wittland 11, 24109 Kiel, Germany.

Дата останнього перегляду. 19.07.2016