

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.05.2014 № 371
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4990/03/01
UA/4990/03/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНТАСА
(PENTASA)

Склад:

діюча речовина: месалазин;
1 пакетик містить месалазину 1 г або 2 г;
допоміжні речовини: повідон, етилцелюлоза.

Лікарська форма. Гранули пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: циліндричні гранули від біло-сірого до світлого біло-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечника. Кислота аміносаліцилова та подібні засоби.
Код АТХ А07Е С02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

У пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника спостерігаються міграція лейкоцитів, аномальна продукція цитокінів, збільшення продукції 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 досліджень і 6 досліджень методом випадок-контроль) 334 випадків колоректального раку і 140 випадків дисплазії серед 1932 пацієнтів з виразковим колітом продемонстрував, що у пацієнтів, які проходять лікування месалазином, ризик виникнення колоректального раку зменшився на 50 %, а також показав комбінований клінічний результат для колоректального раку і дисплазії. Зменшення ризику виникнення колоректального раку залежить від дозування, про що свідчить порівняльний аналіз досліджень щоденних записів дозувань, згідно з якими месалазин $\geq 1,2$ г/день має хемопреентивну дію. Крім того, хемопрофілактика пов'язана з

постійним прийомом месалазину. Нарешті, було виявлено, що підтримуюче лікування месалазином зменшує ризик виникнення колоректального раку.

Дія месалазину, виявлена за допомогою експериментальних моделей і біопсії пацієнтів, підтверджує роль препарату в запобіганні колоректального раку, спричиненого виразковим колітом, а також у зниженні кількості пов'язаних і не пов'язаних із запальним процесом сигнальних шляхів, задіяних у розвитку колоректального раку, спричиненого колітом.

Фармакокінетика.

Гранули месалазину вкриті етилцелюлозою. Після застосування та розчинення месалазин поступово вивільняється з кожної мікрогранули під час пасажу таблетки шлунково-кишковим трактом від дванадцятипалої до прямої кишки за будь-яких значень рН кишкового середовища. Через годину після перорального застосування препарату мікрогранули виявляються у дванадцятипалій кишці незалежно від вживання їжі. Середній час пасажу кишечником у здорових добровольців становить 3-4 години.

Біотрансформація. Месалазин перетворюється на N-ацетил-месалазин (ацетил-месалазин) як пресистемно у слизовій оболонці кишечника, так системно в печінці. Незначне ацетилювання здійснюється за участю бактерій товстого кишечника, в результаті чого утворюється N-ацетил-5-аміносаліцилова кислота. Ацетилювання месалазину, очевидно, не пов'язане з індивідуальними особливостями фенотипу пацієнта. Також вважається, що ацетил-месалазин є клінічно та токсикологічно неактивним.

Всмоктування. Від 30 до 50 % препарату при пероральному застосуванні всмоктується в тонкому кишечнику. Вже через 15 хвилин після введення месалазин визначається в плазмі крові. Максимальна концентрація месалазину в плазмі крові відзначається через 1-4 години після застосування препарату. Концентрація месалазину в плазмі поступово знижується і вже через 12 годин після застосування не визначається. Крива концентрації ацетил-месалазину в плазмі має такий самий характер, але в цілому для нього характерні вищі концентрації й повільніша елімінація. Метаболічне співвідношення в плазмі ацетил-месалазину до месалазину становить від 3,5 до 1,3 після перорального введення 500 мг 3 рази на день і 2 г 3 рази на день відповідно, що відображає насичене залежне від дози ацетилювання.

Середні стабільні концентрації месалазину в плазмі крові становлять 2 мкмоль/л, 8 мкмоль/л і 12 мкмоль/л після прийому 1,5, 4 і 6 г на добу відповідно. Для ацетил-месалазину ці концентрації становлять відповідно 6 мкмоль/л, 13 мкмоль/л і 16 мкмоль/л. Проходження й вивільнення месалазину після перорального введення не залежать від прийому їжі, оскільки системне всмоктування буде знижене.

Розподіл. Месалазин і ацетил-месалазин не проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Зв'язування месалазину з білками плазми становить приблизно 50 %, а ацетил-месалазину – приблизно 80 %.

Виведення. Період напіввиведення месалазину з плазми крові становить приблизно 40 хвилин, а ацетил-месалазину – приблизно 70 хвилин. Зважаючи на те, що месалазин постійно вивільнюється при проходженні через шлунково-кишковий тракт, визначити період напіввиведення після перорального застосування препарату неможливо. Досліди показали, що месалазин досягає стабільної концентрації після перорального застосування впродовж 5 днів.

Месалазин і ацетил-месалазин виводяться із сечею й фекаліями; із сечею виводиться переважно ацетил-месалазин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Виразковий коліт.

Хвороба Крона.

Протипоказання.

Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час комплексного лікування препаратом Пентаса 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 рівня лейкоцитів, а режим дозування тіопуринів слід відкоректувати.

Докази того, що месалазин може знизити антикоагуляційну дію варфарину, слабкі.

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.

Препарат Пентаса (5-аміносаліцилова кислота) можна призначати з обережністю більшості пацієнтів, які мають алергічні реакції до сульфасалазину або ризик розвитку алергії до саліцилатів; слід вести ретельне спостереження при лікуванні таких пацієнтів.

У разі гострих симптомів: судом, абдомінального болю, гарячки, нестримного головного болю або висипу – потрібно негайно припинити лікування.

Необхідно з обережністю застосовувати препарат при порушенні функції нирок або печінки легкого та помірного ступеня тяжкості. Слід до початку та протягом курсу лікування контролювати функціональні показники печінки (АЛТ та АСТ). Необхідно регулярно контролювати функцію нирок, а саме вимірювати рівень креатиніну в сироватці крові (особливо в початковій фазі лікування). Перед початком і під час лікування на розсуд лікаря необхідно перевірити стан сечі (за допомогою тесту-смужки). Порушення функції нирок у пацієнта під час лікування може бути спричинене нефротоксичною дією месалазину. Одночасне застосування відомих нефротоксичних засобів, таких як нестероїдні протизапальні засоби та азатіоприн, можуть підвищувати ризик виникнення побічних реакцій з боку нирок.

Пацієнти з порушенням функції дихання, особливо з астмою, повинні знаходитися під наглядом лікаря протягом усього курсу лікування.

При підозрі на розвиток міокардиту чи перикардиту або в разі зміни складу крові лікування слід негайно припинити. Перед початком та протягом лікування лікар на свій розсуд може рекомендувати проведення аналізу крові.

Аналізи рекомендується робити перед початком лікування, через 2 тижні і в подальшому 2–3 рази з інтервалом 4 тижні. Якщо результати досліджень у межах норми, періодичні дослідження можна проводити кожні три місяці або при появі симптомів ураження.

При супутньому застосуванні месалазину з азатіоприном або 6-меркаптопурином зростає ризик змін у складі крові. При підозрі на такі реакції лікування слід припинити.

Пацієнтам літнього віку немає потреби зменшувати дозування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр. Концентрація препарату в плазмі в пуповині становить приблизно одну десяту від концентрації в материнській плазмі. У пуповинній і материнській плазмі виявляються однакові концентрації метаболіту ацетил-месалазину. Експериментальні дослідження на тваринах не виявили ані тератогенної, ані мутагенної дії. Обмежені відомості про застосування даної речовини вагітними жінками не дають змоги оцінити можливу токсичну дію.

Препарат Пентаса не рекомендовано приймати під час вагітності, окрім випадків нагальної потреби.

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.

Месалазин потрапляє в грудне молоко. Концентрація месалазину в 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 під час годування груддю обмежені.

Контрольовані дослідження дії препарату Пентаса під час годування груддю не проводилися.

Не можна виключати реакцій гіперчутливості, таких як діарея, у немовлят. Якщо у грудної дитини розвинеться діарея, годування груддю слід припинити.

Препарат Пентаса можна приймати під час годування груддю, але лише у разі, коли, на думку лікаря, потенційна користь для матері перевищує ймовірний ризик для дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі розвитку побічних ефектів з боку нервової системи (запаморочення) слід утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

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).

Взагалі рекомендується дітям з масою тіла до 40 кг приймати половину дози для дорослих і дітям із масою тіла понад 40 кг – звичайну дозу для дорослих.

Інше лікування повинно бути призначено пацієнтам з хворобою Крона, які не реагували на добову дозу до 4 г месалазину протягом 6 тижнів, і пацієнтам з хворобою Крона у разі спалаху захворювання, незважаючи на підтримуючу терапію 4 г месалазину на добу.

Вміст пакетика потрібно висипати в рот та запити водою. Не розжовувати.

Важливо регулярно приймати препарат, щоб досягнути оптимального ефекту.

Діти. Протипоказано застосовувати дітям віком до 6 років.

Передозування.

З огляду на унікальну лікарську форму у вигляді гранул пролонгованої дії та специфічні фармакокінетичні властивості месалазину системний ефект має лише незначна частина активної речовини, тому не слід очікувати розвитку симптомів передозування навіть при високих дозах застосування препарату.

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

Лікування симптоматичне: відновлення кислотно-лужного балансу залежно від ситуації і заміщення втрати електролітів при змішаному алкалозі/ацидозі; поповнення об'єму рідини, втраченої внаслідок надмірного потовиділення і блювання; при гіпоглікемії – введення глюкози. Крім того, зрошення шлунка і внутрішньовенне переливання електролітів для підвищення 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.

Можливий розвиток таких побічних реакцій: стоматити, протеїнурія, гематурія, свербіж, дерматози, слабкість, паротит, зменшення продукування слізної рідини.

Частоту побічних ефектів, про які повідомлялося під час проведення клінічних досліджень та протягом постмаркетингового спостереження, визначено таким чином:

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

Порушення 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.

Порушення з боку імунної системи: дуже рідкісні – панколіт, окремі випадки – реакції гіперчутливості.

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

Порушення з боку серця: рідкісні – міокардит* і перикардит*.

Порушення 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, еозинофільну пневмонію).

Порушення з боку кишково-шлункового тракту: поширені – діарея, біль у животі, нудота, блювання, рідкісні – підвищений рівень амілази (в крові і/чи сечі), гострий панкреатит*, метеоризм, дуже рідкісні – загострення симптомів коліту.

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідкісні – підвищений рівень ферментів печінки, параметрів холестази і білірубіну, гепатотоксичність (включаючи гепатит*, холестатичний гепатит, цироз, печінкову недостатність).

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені – висип (включаючи кропив'янку, еритематозний висип), рідкісні – реакції фотосенсибілізації, дуже рідкісні – алопеція, набряк Квінке.

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

Порушення з боку нирок і сечовидільної системи: дуже рідкісні – порушення функції нирок (включаючи інтерстиціальний нефрит* (гострий та хронічний), нефротичний синдром, ниркова недостатність (гостра та хронічна)), знебарвлення сечі, ниркова недостатність, яка може зникати при відміні препарату.

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

Загальні розлади: окремі випадки медикаментозної гарячки.

* Механізм розвитку міокардиту, перикардиту, панкреатиту, нефриту і гепатиту у зв'язку з застосуванням месалазину невідомий; він може мати алергічну етіологію.

Слід зазначити, що деякі з цих розладів можна пояснити самим запаленням кишечника.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 50, 100 або 150 пакетиків з гранулами по 1 г у картонній коробці.

По 60 пакетиків з гранулами по 2 г у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Відповідальний за випуск серії:

Феррінг ГмбХ, Німеччина/Ferring GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина/Wittland 11, Postfach 21 45, D-24109 Kiel, Germany.

Дата останнього перегляду. 30 травня 2014