

## 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 аміносалцилова та подібні засоби. Месалазин.

Код АТХ А07Е С02.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

Месалазин, імовірно, чинить місцеву протизапальну дію на патологічно змінені ділянки стінки кишечника.

У пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника спостерігаються підвищена міграція лейкоцитів, аномальна продукція цитокінів, збільшення продукції метаболітів арахідонової кислоти (особливо лейкотрієнів В4), підвищення концентрації вільних радикалів у запальних тканинах кишечника.

Месалазин зменшує запалення шляхом пригнічення хемотаксису лейкоцитів, зменшення продукції цитокінів і лейкотрієнів і нейтралізації вільних радикалів. На даний час невідомо, який із цих ефектів відіграє роль у клінічній ефективності месалазину та, отже, є

найважливішим.

### Фармакокінетика.

Пентаса саше складається з мікрогранул. Мікрогранули поступово вивільняють месалазин зі швидкістю, яка залежить від кислотності в тонкій і товстій кишці (більш швидко вивільнення при більш високому рН).

Через годину після перорального застосування препарату мікрогранули виявляються у дванадцятипалій кишці незалежно від вживання їжі. Середній час пасажу тонким кишечником у здорових добровольців становить 3–4 години.

Всмоктування. За даними аналізу сечі здорових добровольців продемонстровано, що після перорального застосування абсорбується приблизно 30 % дози. Максимальна концентрація месалазину в плазмі крові відзначається через 1–6 годин після застосування препарату. У разі прийому месалазину один раз на добу (1 × 4 г/добу) і двічі на добу (2 × 2 г/добу) експозиція (AUC) протягом 24 годин є порівнянною і вказує на безперервне вивільнення месалазину з препарату протягом усього періоду лікування. Рівноважний стан досягається через 5 діб лікування при пероральному застосуванні.

Таблиця 1

| Дозування месалазину | Одноразова доза          |                                 | Рівноважний стан         |                                 |
|----------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
|                      | C <sub>max</sub> (нг/мл) | AUC <sub>0-24</sub> (нг*год/мл) | C <sub>max</sub> (нг/мл) | AUC <sub>0-24</sub> (нг*год/мл) |
| 2 г 2 рази на добу   | 5103,51                  | 36,456                          | 6803,70                  | 57,519                          |
| 4 г 1 раз на добу    | 8561,36                  | 35,657                          | 9742,51                  | 50,742                          |

Молекулярна маса месалазину - 153,13 г/моль; ацетил-месалазину - 195,17 г/моль.

Проходження й вивільнення месалазину в кишечнику після перорального застосування не залежать від прийому їжі, тоді як системна експозиція може бути підвищена.

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%.

Метаболізм. Месалазин ацетилюється до ацетил-месалазину переважно в слизовій оболонці кишечника, але також у печінці. Частково ацетилювання здійснюється за участю бактерій товстого кишечника. Ацетилювання месалазину, ймовірно, не пов'язане з фенотипом ацетилювання пацієнта.

Після перорального застосування співвідношення в плазмі крові ацетил-месалазину до месалазину становить від 3,5 до 1,3 після застосування 500 мг три рази на добу та 2 г три рази на добу відповідно, що відображає насичене залежне від дози ацетилювання.

Виведення. З огляду на безперервне вивільнення месалазину з гранул препарату Пентаса по всьому шлунково-кишковому тракту неможливо визначити період напіввиведення після перорального прийому. Період напіввиведення з плазми після внутрішньовенного або перорального застосовуваного месалазину, який непокритий оболонкою, становить приблизно 40 хвилин і приблизно 70 хвилин для ацетил-месалазину.

### Особливі групи пацієнтів

Патофізіологічні зміни, такі як діарея і підвищена кислотність кишечника, що спостерігаються в період активного запального захворювання кишечника, мають обмежений вплив на кількість месалазину, що потрапляє в слизову оболонку товстого кишечника після перорального застосування.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки та нирок з огляду на збільшення системної концентрації месалазину внаслідок зменшення його виведення може підвищуватися ризик ураження нирок.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Виразковий коліт.

Хвороба Крона.

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність.

#### ***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 міелосупресивних ефектів, що може свідчити про наявність взаємодії, однак механізм взаємодії встановлений не повністю. Рекомендується проводити регулярний контроль рівня лейкоцитів, а режим дозування тіопуринів слід відкоригувати.

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

#### ***Особливості застосування.***

Препарат Пентаса рекомендується призначати з обережністю пацієнтам, які мають гіперчутливість до сульфасалазину (ризик алергічних реакцій на похідні ацетилсаліцилової кислоти).

У разі гострих реакцій непереносимості: абдомінальних спазмів, гострого абдомінального болю, гарячки, нестримного головного болю або шкірного висипу – потрібно негайно припинити

лікування.

### Тяжкі побічні реакції з боку шкіри

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи індуковану лікарськими засобами еозинofilію з системними симптомами (DRESS-синдром), синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), пов'язаних із лікуванням месалазином.

При перших проявах ознак і симптомів тяжких шкірних реакцій, таких як шкірний висип, ураження слизової оболонки або інші симптоми гіперчутливості, потрібно негайно припинити лікування месалазином.

Слід застосовувати з обережністю пацієнтам з ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки.

Необхідно з обережністю застосовувати препарат при порушенні функції печінки. Слід до початку та протягом курсу лікування контролювати функціональні показники печінки (АЛТ або АСТ) на розсуд лікаря.

Цей лікарський засіб не рекомендується пацієнтам з порушенням функції нирок. 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.

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. У разі появи додаткових симптомів ці дослідження слід виконати негайно.

Повідомлялося про випадки нефролітіазу при застосуванні месалазину, включаючи камені із 100% вмістом месалазину. Рекомендовано забезпечити достатній водний режим під час лікування.

Одночасне застосування відомих нефротоксичних засобів, таких як нестероїдні протизапальні засоби та азатіоприн, можуть підвищувати ризик виникнення побічних реакцій з боку нирок. Це може потребувати більш часті перевірки функції нирок.

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

Індуковані месалазином реакції гіперчутливості з боку серця (міокардит та перикардит) виникають рідко. Про серйозні зміни складу крові повідомлялося рідко. Перед початком та протягом лікування лікар на свій розсуд може рекомендувати проведення аналізу крові. При супутньому застосуванні месалазину з азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіогуаніном зростає ризик змін у складі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо такі побічні реакції спостерігаються або підозрюються, лікування слід припинити.

Месалазин може викликати червоно-коричневе забарвлення сечі після контакту з відбілювачем на основі гіпохлориту натрію (наприклад, у туалетах, очищених гіпохлоритом натрію, що міститься в деяких відбілювачах).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Адекватних і належним чином контрольованих досліджень препарату Пентаса за участю вагітних жінок не проводили. Обмежені опубліковані дані про застосування месалазину вагітними жінками не виявили підвищеного ризику вроджених вад розвитку. Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр, але його концентрація в плоді нижча, ніж у матері. Експериментальні дослідження на тваринах не виявили репродуктивної токсичності.

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

#### Годування груддю

Месалазин у низькій концентрації потрапляє в грудне молоко. Ацетил-месалазин екскретується в грудне молоко у більших концентраціях.

Повідомлялося про спорадичні випадки гострої діареї в немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні.

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.

#### Фертильність

Дані досліджень месалазину на тваринах не виявили впливу на фертильність.

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

Немає даних про вплив препарату Пентаса на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Однак вплив малоймовірний.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Дозування слід відкоригувати за тяжкістю захворювання.

| Дорослі. Індивідуальне дозування.<br>Таблиця 2 |   |  |
|--|---|--|
| Стан   | Виразковий коліт  | Хвороба Крона  |
| Стадія загострення                             | До 4 г месалазину 1 раз на добу або за кілька прийомів згідно з рекомендаціями лікаря або вибором пацієнта. | 2–4 г месалазину на добу за кілька прийомів. На основі перебігу захворювання дозу можна поступово зменшувати до 2 г на добу. |

|                        |   |  |
|------------------------|---|--|
| Підтримувальна терапія | Рекомендується прийом 2 г месалазину 1 раз на добу. |  |
|------------------------|---|--|

|   |  |
|---|--|
| Діти ( $\geq 6$ років). Індивідуальне дозування. Є лише обмежені документальні дані щодо ефективності препарату для дітей віком 6-18 років. |  |
| Таблиця 3   |  |
| Стадія загострення  | Початкова доза - 30-50 мг/кг/добу за кілька прийомів.<br>Максимальна доза - 75 мг/кг/добу за кілька прийомів.<br>Загальна доза - не більше 4 г/добу (максимальна доза для дорослих). |
| Підтримувальна терапія  | Початкова доза - 15-30 мг/кг/добу за кілька прийомів.<br>Загальна доза - не більше 2 г/добу (рекомендована доза для дорослих).   |

Рекомендується дітям з масою тіла до 40 кг приймати половину дози для дорослих, а дітям із масою тіла понад 40 кг - звичайну дозу для дорослих.

#### Спосіб застосування

Пентаса приймається разом з водою або йогуртом. Не розжовувати.

У разі пропуску прийому препарату Пентаса пропущену дозу слід прийняти в будь-який час до прийому наступної дози.

При виникненні побічних ефектів (див. розділ «Побічні реакції») для їхнього ослаблення можна приймати препарат в інший час або застосовувати необхідну дозу за кілька прийомів протягом доби.

Препарат можна прийняти під час або незабаром після їди при наявності в пацієнта скарг з боку шлунка.

#### *Діти.*

Протипоказано застосовувати дітям віком до 6 років.

#### **Передозування.**

Існує лише обмежений клінічний досвід передозування (наприклад, були спроби самогубства із застосуванням великих доз месалазину), який не вказує на наявність ниркової або печінкової токсичності. Специфічного антидота немає, лікування має бути симптоматичним та підтримувальним.

#### **Побічні реакції.**

Побічні реакції, що найчастіше спостерігалися в ході клінічних досліджень: діарея, нудота, біль у шлунку, головний біль, блювання та шкірний висип. Інколи розвивалися реакції гіперчутливості. У зв'язку з лікуванням месалазином повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром), синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) (див. розділ «Особливості застосування»).

Частоту побічних ефектів, про які повідомлялося під час проведення клінічних досліджень та протягом постмаркетингового спостереження, визначено таким чином: часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), рідко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо встановити на основі наявних даних).

*Порушення з боку крові і лімфатичної системи:* дуже рідко – розлади з боку крові, такі як еозинофілія (як складова алергічної реакції), анемія, апластична анемія, нейтропенія, лейкопенія (включаючи гранулоцитопенію), тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія.

*Порушення з боку імунної системи:* дуже рідко – реакції гіперчутливості\* (включаючи алергічну екзантему, анафілактичну реакцію), медикаментозна лихоманка\*.

*Порушення з боку нервової системи:* часто – головний біль\*; рідко – запаморочення; дуже рідко – периферична нейропатія.

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

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже рідко – алергічний альвеоліт, алергічні та фібротичні зміни з боку легень (включаючи задишку, кашель, бронхоспазм, легеневу еозинофілію, інтерстиціальне захворювання легень, легеневу інфільтрацію, пневмоніт, пневмоперикардит).

*Порушення з боку травної системи:* часто – діарея, біль у животі\*, нудота, блювання, метеоризм; рідко – підвищений рівень амілази, гострий панкреатит; дуже рідко – панколіт.

*Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів:* дуже рідко – підвищений рівень ферментів печінки\*, параметрів холестазу і білірубину, гепатотоксичність (включаючи гепатит, холестатичний гепатит, цироз, печінкову недостатність).

*Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини:* часто – шкірний висип\* (включаючи кропив'янку, еритематозний висип); рідко – фоточутливість<sup>#</sup>; дуже рідко – алопеція, медикаментозна екзантема з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром), мультиформна еритема; частота невідома – синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром).

*Порушення з боку опорно-рухової системи і сполучної тканини:* дуже рідко – міалгія, артралгія.

*Порушення з боку нирок і сечовидільної системи:* дуже рідко – порушення функції нирок\* (включаючи інтерстиціальний нефрит (гострий та хронічний), нефротичний синдром, ниркову недостатність), зміна кольору сечі (див. розділ «Особливості застосування» для

отримання додаткової інформації); частота невідома – нефролітіаз (див. розділ «Особливості застосування» для отримання додаткової інформації).

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* дуже рідко – олігоспермія (оборотна).

\* Див. розділ «Особливості застосування».

\*Повідомлялося про більш серйозні побічні реакції в пацієнтів з існуючими захворюваннями шкіри, такими як атопічний дерматит та атопічна екзема.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**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.

#### **Виробники.**

Феррінг Інтернешнл Сентер СА

*(Відповідальний за виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості)*

Феррінг ГмбХ

*(Відповідальний за випуск серії)*



**Місцезнаходження виробників та адреси місць провадження їхньої діяльності.**

Чемін де ла Вергогнаусаз 50, 1162, Сан-Пре, Швейцарія

Вітланд 11, 24109 Кіль, Німеччина.