

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. Кислота аміносаліцилова та подібні засоби.

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. Найявна інформація вказує на те, що тяжкість запалення кишечника у пацієнтів із виразковим колітом оборотно корелює з концентрацією месалазину у слизовій оболонці.

У пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника спостерігаються підвищена міграція лейкоцитів, аномальне продукування цитокінів, збільшення продукування метаболітів

арахідонової кислоти (особливо лейкотрієнів B₄), підвищення концентрації вільних радикалів у запалених тканинах кишечника.

Механізм дії месалазину повністю не визначений, хоча можуть бути залучені такі механізми, як стимуляція γ -форми рецепторів, що активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR- γ), та пригнічення ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) у слизовій оболонці 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. Хоча це остаточно не встановлено, у будь-якому разі перераховані вище процеси відіграють основну роль у клінічній ефективності месалазину.

Ризик розвитку колоректального раку дещо підвищений при виразковому коліті. Порівняльний аналіз 9 неекспериментальних досліджень (3 групових дослідження і 6 досліджень методом випадок-контроль) 334 випадків колоректального раку і 140 випадків дисплазії у 1932 пацієнтів з виразковим колітом продемонстрував, що у пацієнтів, які проходять лікування месалазином, ризик виникнення колоректального раку знизився 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 чинить хемопревентивну дію у дозі $\geq 1,2$ г/добу. Крім того, хемопрофілактика пов'язана з пожиттєвою дозою месалазину. Було виявлено, що підтримувальне лікування месалазином зменшує ризик виникнення колоректального раку.

Дія месалазину, виявлена за допомогою експериментальних моделей і біопсії пацієнтів, підтверджує роль препарату у запобіганні колоректальному раку, спричиненому 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. Однак дані метааналізу, який включав референтну та загальну популяції, надали неоднозначну клінічну інформацію щодо користі месалазину для зменшення ризику канцерогенезу, пов'язаного із виразковим 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.

Абсорбція. Від 30 до 50 % перорально застосовуваного препарату у здорових добровольців всмоктується у тонкому кишечнику. Вже через 15 хвилин після прийому месалазин визначається у плазмі крові, а максимальна концентрація месалазину у плазмі крові досягається через 1–6 годин після застосування препарату. Концентрація месалазину у плазмі крові поступово знижується і вже через 12 годин після застосування не визначається. Крива концентрації ацетилмесалазину у плазмі має такий самий характер, але загалом для нього характерні більш високі концентрації і

більш повільна елімінація.

Режими дозування месалазину 1 раз на добу (1×4 г/добу) та 2 рази на добу (2×2 г/добу) призводять до порівнянної системної експозиції (AUC) впродовж 24 годин та вказують на безперервне вивільнення месалазину з лікарської форми впродовж періоду лікування. При пероральному застосуванні рівноважний стан досягається через 5 днів.

Месалазин	Одноразова доза		Рівноважний стан	
	$C_{\max}$ (нг/мл)	AUC_{0-24} (год·нг/мл)	$C_{\max}$ (нг/мл)	AUC_{0-24} (год·нг/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; ацетилмесалазину – 195,17 г/моль.

Проходження і вивільнення месалазину після перорального застосування не залежать від прийому їжі, тоді як системна експозиція може збільшуватися.

Розподіл. Зв'язування месалазину з білками плазми становить приблизно 50 %, а ацетилмесалазину – приблизно 80 %. Месалазин та ацетилмесалазин не проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація. Месалазин перетворюється на N-ацетилмесалазин (ацетилмесалазин) як пресистемно у слизовій оболонці кишечника, так і системно у печінці в основному за допомогою N-ацетилтрансферази-1 (NAT-1). Незначне ацетилювання здійснюється за участі бактерій товстого кишечника. Ацетилювання месалазину, імовірно, не пов'язане з фенотипом ацетилювання пацієнта. Метаболічне співвідношення у плазмі ацетилмесалазину до месалазину становить 3,5 та 1,3 відповідно після перорального прийому у дозі 500 мг 3 рази на добу і 2 г 3 рази на добу, що відображає дозозалежне ацетилювання, яке, у свою чергу, може бути зумовлено насиченням препаратом. Також вважається, що ацетилмесалазин є клінічно та токсикологічно неактивним.

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

Месалазин та ацетилмесалазин виводяться із сечею і калом. У сечі присутній головним чином ацетилмесалазин.

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

Особливі групи пацієнтів

Патофізіологічні зміни, такі як діарея та збільшення активності кишечника, що

спостерігаються при активному запальному захворюванні кишечника, мають тільки незначний вплив на проникнення месалазину до слизової оболонки кишечника після перорального застосування. У пацієнтів із прискореним кишковим транзитом спостерігалось підвищення на 20-25 % екскреції добової дози з сечею. Подібним чином підвищувалася екскреція з калом.

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 шлунка, 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, таких як спазми та гострий біль у животі, пропасниця, сильний головний біль та висип, лікування слід негайно припинити.

Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія

Повідомлялося про ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію (псевдопухлина головного мозку) у пацієнтів, які застосовували месалазин. Пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії, включаючи сильний або рецидивуючий головний біль, порушення зору або шум у вухах. У разі

виникнення ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії слід розглянути питання про припинення застосування месалазину.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки.

До початку або під час лікування, на 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 концентрацію метгемоглобіну), особливо на початку лікування. Необхідно визначити урологічний статус пацієнта (тест-смужки) до та під час лікування, на розсуд лікаря. У пацієнтів, у яких протягом лікування розвивається порушення функції нирок, слід запідозрити месалазиніндуковану нефротоксичність.

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

При застосуванні месалазину повідомляли про нефролітіаз, включаючи формування каменів, що на 100 % склалися із месалазину. Пацієнтам слід рекомендувати вживати протягом лікування достатню кількість рідини.

Пацієнтам з порушенням функції дихання, зокрема бронхіальною астмою, необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря протягом курсу лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Месалазиніндуковані 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При наявності ознак або підозри на розвиток 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 4 тижні. Якщо результати у межах норми, наступні аналізи слід проводити кожні три місяці. Якщо виникають додаткові симптоми, ці аналізи необхідно провести негайно.

Інтерференція з лабораторними тестами

Існує декілька повідомлень про можливий вплив на визначення норметанефрину сечі за

допомогою рідинної хроматографії, що призводило до отримання хибнопозитивних результатів у пацієнтів з експозицією сульфасалазином або його метаболітом, месаламіном/месалазином.

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри

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), пов'язаних із лікуванням месалазином.

Застосування месалазину слід припинити при перших проявах тяжких шкірних реакцій таких, як висип на шкірі, ураження слизової оболонки кишечника або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

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.

Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр. Концентрація препарату у плазмі пуповинної крові нижча, ніж концентрація в материнській плазмі. У пуповинній і материнській плазмі виявляються однакові концентрації метаболіту ацетилмесалазину.

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

Відповідні добре контрольовані дослідження застосування препарату Пентаса вагітним жінкам відсутні. Обмежені опубліковані дані стосовно месалазину свідчать про відсутність підвищення загального рівня вроджених вад.

Деякі дані свідчать про підвищений ризик передчасних пологів, мертвонародження та низької маси плода, однак ці небажані наслідки вагітності можуть бути також пов'язані з активним запальним захворюванням кишечника.

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 месалазину у високій дозі (2-4 г перорально) упродовж вагітності 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. Саме захворювання (запальне захворювання кишечника) може підвищувати ризик несприятливого результату вагітності.

Годування груддю.

Месалазин проникає у грудне молоко. Концентрація месалазину у грудному молоці нижча, ніж у крові матері, тоді як метаболіт, що утворюється (ацетилмесалазин), 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.

Фертильність.

Дослідження на тваринах продемонстрували відсутність впливу месалазину на фертильність самців та самок.

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 (розподіляють на 2-3 дози).	До 4 г месалазину на добу за кілька прийомів (розподіляють на 2-3 дози).
<i>Підтримувальна 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 задокументовані 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>Підтримувальна 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 внутрішньо, 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 антидота немає, лікування має бути симптоматичним та підтримувальним. Надходили свідчення про прийом 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 та набряк 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.

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: поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), рідкісні (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можна встановити на основі наявних даних).

З боку крові та 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, реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, реакції на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

З боку нервової системи: поширені – головний біль; рідкісні – запаморочення; дуже рідкісні – периферична нейропатія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (у дітей у пубертатному періоді); частота невідома – ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідкісні – порушення функції печінки, включаючи підвищення рівня печінкових ферментів, показників холестазу (наприклад, підвищення рівня лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази та білірубіну), 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, алергічний дерматит, мультиформна еритема; частота невідома – синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром).

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 гострий та хронічний інтерстиціальний нефрит*, нефротичний синдром, ниркову недостатність (гостра та хронічна), яка може зникати при відміні препарату);

частота невідома – нефролітіаз***, зміна кольору сечі***.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідкісні – олігоспермія (оборотна).

Загальні розлади: дуже рідкісні – медикаментозна гарячка.

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

**Фотосенсибілізація: про більш тяжкі реакції повідомляли у пацієнтів з існуючою патологією шкіри, такою як atopічний дерматит та atopічна екзема.

***Див. розділ «Особливості застосування» для отримання детальної інформації.

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

Звітність щодо побічних реакцій

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій після затвердження лікарського засобу важлива. Це дає змогу продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °C 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 адреса місця провадження його діяльності.

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