

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНТАСА

(PENTASA®)

Склад:

діюча речовина: месалазин;

1 супозиторій містить месалазину 1000 мг;

допоміжні речовини: повідон, макрогол 6000, магнію стеарат, тальк.

Лікарська форма. Супозиторії ректальні.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії овальної форми від білого до жовтуватого-коричневого кольору з краплинами.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні засоби, які застосовують 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 обумовлені більшою мірою його місцевою дією на запалені ділянки кишечника, аніж системним ефектом. Наявна 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, збільшується продукування метаболітів арахідонової кислоти (особливо лейкотрієнів В4), утворення вільних радикалів у запалених тканинах кишечника.

Механізм дії месалазину повністю не вивчений, 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 кількості 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.

Фармакокінетика.

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

Застосування супозиторіїв забезпечує високу концентрацію месалазину у прямій кишці та низьку системну абсорбцію.

Абсорбція. При ректальному застосуванні препарат всмоктується повільно, однак інтенсивність залежить від дози, складу препарату та ступеня розповсюдження. Всмоктування, що визначалося за даними виведення сполуки із сечею у стаціонарній фазі у здорових добровольців, які одержували 2 г (1 г $\times$ 2) препарату на добу, становить приблизно 10 %.

Розподіл. Зв'язування месалазину з білками плазми крові 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 в 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. Вважається, що ацетилмесалазин є клінічно неактивним, проте цей факт вимагає підтвердження.

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

У пацієнтів з порушеннями функції печінки та нирок внаслідок зменшення швидкості виведення препарату може підвищуватися ризик ураження нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Виразковий проктит.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, до саліцилатів або до будь-якої з допоміжних речовин. 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 із непереносимістю або підвищеною чутливістю до сульфасалазину можуть приймати препарат Пентаса без ризику виникнення подібних реакцій.

Однак пацієнтам з алергічною реакцією на сульфасалазин рекомендується обережність (через ризик алергії на саліцилати). У разі виникнення гострих симптомів непереносимості, зокрема спазмів у животі, гострого болю у животі, гарячки, інтенсивного головного болю та висипу, лікування препаратом необхідно негайно припинити.

Пацієнтам з порушенням функції печінки рекомендується з обережністю приймати препарат. Перед початком лікування та під час лікування препаратом слід контролювати параметри функції печінки, такі як АЛТ чи АСТ, на розсуд лікуючого лікаря.

Препарат не рекомендований для застосування пацієнтам із порушенням функції нирок. Функцію нирок слід регулярно контролювати (наприклад такі параметри, як рівень сечовини та креатиніну сироватки крові, осад у сечі та метгемоглобін), особливо на початку лікування. Перед початком лікування та під час лікування препаратом слід проводити аналіз сечі (за допомогою тест-смужок), на розсуд лікуючого лікаря. У пацієнтів з відхиленням параметрів функції нирок від норми протягом лікування слід підозрювати нефротоксичність, спричинену месалазином. Одночасне застосування інших засобів з відомою нефротоксичною дією має зумовити підвищення частоти контролю функції нирок.

Пацієнти із захворюваннями легень, зокрема астмою, потребують дуже ретельного контролю стану під час лікування.

Дуже рідко надходили повідомлення про серцеві реакції гіперчутливості (міо- та перикардит), спричинені месалазином. Дуже рідко спостерігалися тяжкі стійкі патологічні зміни клітинного складу крові. Перед початком лікування та під час лікування препаратом рекомендується проводити аналіз крові із визначенням лейкоцитарної формули, на розсуд лікуючого лікаря. Одночасне лікування азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіогуаніном може підвищити ризик виникнення стійких патологічних змін клітинного складу крові (див. розділ «Взаємодія з

іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі підозри або виявлення ознак, що підтверджують ці небажані реакції, лікування слід припинити.

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

Аналізи крові та сечі рекомендується робити через 14 днів після початку лікування і в подальшому 2–3 рази з інтервалом 4 тижні. Якщо результати досліджень знаходяться в межах норми, подальші аналізи слід проводити кожні 3 місяці. У разі появи додаткових симптомів ці аналізи слід виконати 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 в період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр, і його концентрація у плазмі пуповини нижча, ніж концентрація у материнській плазмі. Метаболіт ацетилмесалазин виявляється в однаковій концентрації у плазмі пуповини та материнській плазмі.

З ряду досліджень/спостережень відомо, що тератогенний вплив препарату відсутній; свідчення значного ризику для людини, пов'язаного із застосуванням препарату, також не виявлені. Дослідження на тваринах із пероральним введенням месалазину також не виявили прямого або опосередкованого шкідливого впливу препарату на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток.

Відповідні добре контрольовані дослідження застосування лікарського засобу Пентаса вагітним жінкам відсутні. Обмежені опубліковані дані стосовно месалазину свідчать про відсутність підвищення загального рівня вроджених вад. Деякі дані свідчать про збільшення частоти передчасних пологів, мертвонародження та низької маси тіла при народженні, однак ці

несприятливі наслідки вагітності також пов'язані з активним запальним захворюванням кишечника.

У новонароджених, матері яких одержували лікування препаратом Пентаса, спостерігалися порушення з боку крові (панцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія).

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 очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Захворювання само по собі (запальне захворювання кишечника) може підвищувати ризик несприятливого результату вагітності.

Період годування груддю.

Месалазин проникає у грудне молоко. Концентрація месалазину в грудному молоці нижча, ніж у плазмі крові матері, тоді як ацетилмесалазин виявляється у молоці в такій самій або більшій концентрації. Існує обмежений досвід перорального застосування месалазину жінкам, які годують груддю.

Контрольованих досліджень щодо застосування месалазину у період годування груддю не проводили. Не можна виключити реакцій гіперчутливості, таких як діарея, у немовлят. Якщо у грудної дитини виникне діарея, годування груддю слід припинити.

У період годування груддю месалазин слід застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний 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 виявляє 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.

Дорослим – по 1 г 1–2 рази на добу.

Пацієнтам літнього віку дози не знижувати.

Безпосередньо перед введенням супозиторія рекомендується випорожнити кишечник. Для забезпечення гігієнічності маніпуляції слід використовувати гумовий напальник.

Супозиторій слід вводити якомога глибше у пряму кишку. Супозиторій слід утримувати в прямій кишці якомога довше, щоб досягти максимального терапевтичного ефекту.

Якщо ураження має значне розповсюдження або у випадках, коли реакція на пероральне лікування сповільнена, супозиторії можна застосовувати одночасно з таблетками.

Тривалість застосування визначає лікар.

Діти.

Є обмежені клінічні дані щодо ефективності застосування препарату дітям.

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.

Зважаючи на лікарську форму месалазину, ризик передозування невеликий.

Оскільки Пентаса є аміносаліцилатом, можуть виникнути добре відомі симптоми, характерні для 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.

Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися під час клінічних досліджень, були діарея, нудота, біль у животі, головний біль, блювання та висипання.

Іноді спостерігаються 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»).

Після ректального введення можливі місцеві реакції, такі як свербіж, ректальний дискомфорт та позиви до дефекації.

Можливий розвиток втоми, парестезії, метгемоглобінемії.

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, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія (включаючи гранулоцитопенію), панцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: дуже рідкісні – панколіт, медикаментозна гарячка, реакції гіперчутливості, включаючи алергічну екзантему, анафілактичні реакції з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

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

З боку серця: рідкісні – міокардит* і перикардит*; дуже рідкісні – перикардіальний випіт.

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 (у крові та/або сечі), гострий панкреатит*; дуже рідкісні – панколіт.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідкісні – порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня печінкових ферментів, показників холестази, білірубіну), гепатотоксичність (включаючи гепатит*, холестатичний гепатит, цироз, печінкову недостатність).

З боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені – висип (включаючи кропив'янку, еритематозний висип); рідкісні – реакції фотосенсибілізації**.; дуже рідкісні – оборотна алопеція, набряк Квінке, 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 інтерстиціальний нефрит* (гострий та хронічний), нефротичний синдром, ниркову недостатність (гостру/хронічну)); частота невідома – нефролітіаз***, зміна кольору сечі***..

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

Загальні розлади та стан місця введення: поширені – анальний дискомфорт та подразнення у місці введення, свербіж, ректальні тенезми.

*Механізм розвитку індукованих месалазином 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.

Слід зазначити, що деякі з цих розладів можна пояснити самим запаленням 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 в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C.

Упаковка. По 7 супозиторіїв у блістері, по 4 блістери в комплекті з гігієнічними напальниками в картонній упаковці.

По 7 супозиторіїв у блістері, по 4 блістери в картонній упаковці.

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.