

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ПЕНТАСА**  
**(PENTASA®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* месалазин;

1 таблетка містить 500 мг месалазину;

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

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

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

**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.

**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 приймають 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.

### **Побічні реакції.**

Найчастіші побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях: діарея, нудота, біль у животі, головний біль, блювання і висипання. При застосуванні лікарського засобу іноді спостерігаються реакції гіперчутливості та медикаментозна гарячка.

Можливий розвиток таких побічних реакцій як: запаморочення, метеоризм, оборотна олігоспермія, погіршення симптомів коліту та інтерстиціальне захворювання легень, втома, парестезії, метгемоглобінемія, печія, зниження апетиту, сухість у роті, стоматит, посилене серцебиття, підвищення або зниження артеріального тиску, біль за грудиною, шум у вухах, вестибулярні реакції, тремор, депресія, свербіж, паротит, фотосенсибілізація, зменшення продукції слізної рідини, набряк Квінке, ниркова недостатність, яка може зникати при відміні препарату, внутрішньочерепна артеріальна гіпертензія (спостерігається у підлітків у пубертатному періоді).

Класифікація за системами органів	Часто (1-10 %)	Рідко (0,01-0,1 %)	Дуже рідко (< 0,01 %)
<i>Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи</i>			Еозинофілія (як прояв алергічної реакції), анемія, апластична анемія, лейкопенія (включаючи гранулоцитопенію), агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія.
<i>Порушення з боку імунної системи</i>			Реакції гіперчутливості
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	Головний біль		Периферична нейропатія
<i>Порушення з боку серця</i>		Міокардит*, перикардит*	
<i>Порушення з боку дихальної системи</i>			Алергічні реакції з боку легень (включаючи задишку, кашель, алергічний альвеоліт, еозинофільний легеневий інфільтрат, пульмоніт, бронхоспазм)
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>	Діарея, абдомінальний біль, нудота, блювання	Збільшення рівня амілази, панкреатит*	
<i>Гепатобіліарні порушення</i>			Збільшення рівня ферментів печінки і білірубіну, гепатотоксичність (включаючи гепатит*, цироз печінки, печінкову недостатність)
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини</i>	Висип (включаючи кропив'янку, еритематозний висип)		Оборотна алопеція
<i>Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини</i>			Міальгія, артралгія, ізольовані звіти про реакції, подібні до червоного вовчака
<i>Порушення з боку нирок і сечовивідної системи</i>			Порушення функції нирок (включаючи інтерстиціальний нефрит*, нефротичний синдром), зміна кольору сечі
<i>Загальні порушення і порушення у місці введення</i>			Медикаментозна гарячка

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

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

### ***Передозування.***

Повідомлення про випадки передозування месалазину обмежені.

Є дані про пацієнтів, які приймають 8 г месалазину на добу протягом місяця без будь-яких побічних ефектів.

Лікування передозування: симптоматичне, в умовах стаціонару. Потрібний ретельний моніторинг функції нирок.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### ***Вагітність.***

Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр і його концентрація у плазмі пуповинної крові складає 1/10 від концентрації у плазмі матері. Метаболіт ацетил-месалазин міститься в тій самій концентрації як у пуповині так і у плазмі матері.

У дослідженнях на тваринах або контрольованих дослідженнях на людині не спостерігалось жодних тератогенних ефектів.

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

У період вагітності месалазин можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

#### ***Період годування груддю.***

Месалазин проникає у грудне молоко. Концентрація месалазину у грудному молоці нижча, ніж у плазмі крові матері, тоді як ацетилмесалазин виявляється у молоці в таких самих або більших концентраціях. Будь-яких контрольованих досліджень щодо застосування месалазину у період годування груддю не проводилося. На теперішній час є лише обмежений досвід перорального застосування месалазину жінкам у період годування груддю. Не можна виключити реакції гіперчутливості, таких як діарея у дитини. У період годування груддю месалазин застосовують тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

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

### ***Особливості застосування.***

Пентасу можна призначати більшості пацієнтів, які мають алергічні реакції на сульфасалазин або ризик розвитку алергії до саліцилатів, однак при лікуванні таких пацієнтів за ними слід вести ретельне спостереження.

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).

Слід регулярно стежити за функцією нирок, наприклад, контролювати рівень креатиніну в сироватці крові (особливо у початковій фазі лікування).

Порушення функції нирок у пацієнтів під час лікування слід розглядати як месалазин-індуковану нефротоксичність. Одночасне застосування інших препаратів з відомим нефротоксичним ефектом потребує більш частого контролю функції нирок.

Месалазин-індукована реакція гіперчутливості з боку серця (міо-, перикардит) зустрічається рідко. На фоні 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. Супутнє лікування месалазином може збільшити ризик патологічних змін крові пацієнтів, які отримують азатіоприн або 6-меркаптопурин. При наявності таких побічних реакцій або підозрі на них лікування припиняють.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Посилює гіпоглікемічну дію похідних сульфонілсечовини, ульцерогенність глюкокортикостероїдів, токсичність метотрексату. Послаблює активність фуросеміду, спіронолактону, сульфаніламідів, рифампіцину. Посилює дію антикоагулянтів. Підвищує ефективність урикозуричних препаратів (блокаторів канальцевої секреції). Сповільнює абсорбцію ціанкобаламіну.

Комбіноване лікування з азатіоприном і 6-меркаптопурином може підвищувати ризик мієлосупресії (у вигляді лейкопенії, тромбоцитопенії, еритропенії або панцитопенії).

У кількох дослідженнях було показано, що при комбінованому застосуванні месалазину та азатіоприну найчастіше виникала лейкопенія порівняно з лікуванням одним азатіоприном. Причина цього не з'ясована. Рекомендується регулярний контроль рівня лейкоцитів, а режим дозування тіопуринів слід відкоректувати.

### **Фармакологічні властивості.**

#### ***Фармакодинаміка.***

Месалазин є активним компонентом сульфасалазину, який застосовується для лікування виразкового коліту у 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 міграція лейкоцитів, аномальна продукція цитокінів, збільшення продукції метаболітів арахідонової кислоти (особливо лейкотрієнів В<sub>4</sub>), підвищення концентрації вільних радикалів у запальних 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, що 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 хемопревентивну дію  $\geq 1,2$  г/день. Крім того, хемопрофілактика пов'язана з пажиттевою 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 в запобіганні колоректального раку, викликаного виразковим колітом, а також зниженні кількості пов'язаних і не пов'язаних із запальним процесом сигнальних шляхів, задіяних у розвитку колоректального раку, викликаного колітом.

#### ***Фармакокінетика.***

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

Пентаса пролонгованої дії в таблетках 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 системно в 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 відзначається 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 день і 2 г 3 рази на день 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 і 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 препарату може підвищуватися ризик ураження нирок.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі таблетки в крапинку від біло-сірого до блідо-коричневого кольору. З фаскою, рисою та тисненням "500" і "mg" по обидві сторони риски на одній стороні таблетки, і "PENTASA" на іншій стороні таблетки. Діаметр: 13,5 мм.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей, захищеному від світла місці.

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

*Виробництво:*

Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія.

*Відповідальний за випуск серії:*

Феррінг ГмбХ, Німеччина.

#### **Місцезнаходження.**

Чемін де ла Вергогнауаз 50, 1162, Сан-Пре, Швейцарія.

Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина.