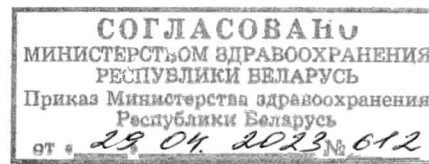


ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пентаса®**Регистрационный номер:** П N010197**Торговое наименование препарата:** Пентаса®**Международное непатентованное наименование:** месалазин**Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением**Состав**

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: месалазин 500 мг;*вспомогательные вещества:* повидон К 29/32 25 мг, этилцеллюлоза 6-9 мг, магния стеарат 1 мг, тальк 9 мг, микрокристаллическая целлюлоза 207 мг.**Описание**

Таблетки круглой формы, белого с сероватым оттенком цвета с многочисленными вкраплениями светло-коричневого цвета с фаской, риской и гравировкой «500 mg» на одной стороне и «PENTASA» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное кишечное средство**Код АТХ:** A07EC02**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****Фармакодинамика:**

Месалазин – 5-аминосалициловая кислота – представляет собой активный компонент сульфасалазина, применяемого для лечения язвенного колита и болезни Крона. Терапевтический эффект месалазина после перорального введения в большей степени обусловлен местным влиянием на воспаленную ткань кишечника, чем системным действием. Согласно имеющейся информации, выраженность воспаления кишечника у пациентов с язвенным колитом обратно пропорциональна концентрации месалазина в слизистой оболочке кишечника.

При воспалительных заболеваниях кишечника наблюдается усиление миграции лейкоцитов, увеличение выработки цитокинов и производных арахидоновой кислоты (в частности, лейкотриена В4), усиление образования свободных радикалов. Точный механизм действия месалазина до конца не изучен, но установлено, что он активирует γ -формы рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR- γ), и подавляет транскрипционный фактор NF- κ B в слизистой оболочке кишечника. Месалазин

ингибирует лейкоцитарный хемотаксис, снижает выработку цитокинов и лейкотриенов, а также уменьшает образование свободных радикалов в воспаленной кишечной ткани. Точное значение каждого механизма действия в реализации фармакологического действия месалазина не установлено.

При язвенном колите повышен риск развития колоректального рака. Действие месалазина, наблюдаемое в экспериментальных моделях и при проведении биопсии у пациентов, свидетельствует о том, что месалазин препятствует развитию колоректального рака, ассоциированного с язвенным колитом, путем ингибирования внутриклеточных и внеклеточных сигнальных путей, участвующих в развитии колоректального рака у пациентов с язвенным колитом. Тем не менее, результаты мета-анализов с оценкой данных как по целевой, так и по прочим популяциям пациентов, свидетельствуют о неоднозначности клинических данных, касающихся положительных эффектов месалазина с точки зрения риска развития опухолей, ассоциированных с неспецифическим язвенным колитом.

Фармакокинетика:

Терапевтическое действие месалазина проявляется при местном контакте с пораженной слизистой оболочкой кишечника.

Таблетки Пентаса® состоят из микрогранул месалазина, покрытых оболочкой из этилцеллюлозы. При проглатывании таблетки распадаются на микрогранулы, через 1 ч после перорального приема микрогранулы попадают в двенадцатиперстную кишку независимо от приема пищи. Месалазин медленно высвобождается из гранул на протяжении желудочно-кишечного тракта независимо от pH кишечника.

Абсорбция: при пероральном применении биодоступность месалазина составляет около 30% (данные получены при анализе мочи здоровых добровольцев). Максимальная концентрация в плазме достигается через 1-6 ч после приема препарата. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) при приеме 4 г месалазина 1 раз в день или 2 г месалазина 2 раза в день сравнима, показатель свидетельствует о непрерывном высвобождении месалазина в течение приема препарата. Постоянная концентрация месалазина достигается через 5 дней приема.

	Однократный прием		Постоянный прием	
	C_{max} , нг/мл	AUC ₀₋₂₄ , ч*нг/мл	C_{max} , нг/мл	AUC ₀₋₂₄ , ч*нг/мл
Месалазин 2 г x 2	5103,51	36456	6803,70	57519
Месалазин	8561,36	35657	9742,51	50742

4 г x 1			
---------	--	--	--

Молекулярная масса месалазина 153,13 г/моль; ацетилмесалазина – 195,17 г/моль.

Время прохождения препарата по желудочно-кишечному тракту и биодоступность не изменяются при одновременном приеме с пищей, но AUC может увеличиться.

Распределение: месалазин и его метаболит ацетилмесалазин не проникают через гематоэнцефалический барьер. Около 50 % месалазина и около 80 % ацетилмесалазина связываются с белками плазмы крови.

Метаболизм: месалазин подвергается ацетилированию преимущественно ферментом N-ацетилтрансферазой 1 в слизистой оболочке кишечника и в печени, образуя основной метаболит N-ацетил-5-аминосалициловую кислоту (N-ацетилмесалазин). Реакция ацетилирования может осуществляться при участии кишечных бактерий. Метаболизм препарата не зависит от ацетилирующей способности организма. Соотношение между ацетилмесалазином и месалазином в плазме крови после перорального приема варьирует от 3,5 до 1,5 после приема 500 мг месалазина 3 раза в день и 2 г месалазина 3 раза в день, соответственно, что указывает на дозозависимый характер ацетилирования и кумулятивный эффект.

Выведение: определить точный $T_{1/2}$ не представляется возможным из-за медленного высвобождения месалазина в желудочно-кишечном тракте. Однако после того, как препарат покинет желудочно-кишечный тракт, период полувыведения ($T_{1/2}$) месалазина составляет примерно 40 минут, $T_{1/2}$ метаболита – около 70 минут. Месалазин и его основной метаболит выводятся с мочой и калом. Ацетилмесалазин выводится преимущественно почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Стадия обострения язвенного колита

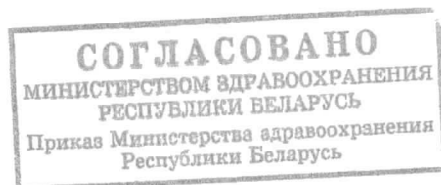
При диарее и повышении кислотности кишечника в период обострения язвенного колита высвобождение месалазина изменяется незначительно. У пациентов с ускоренным прохождением препарата по кишечнику наблюдается выведение 20-25% суточной дозы с мочой. Также наблюдалось увеличение выведения месалазина с калом.

Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек

При нарушениях функции печени и/или почек возможно снижение скорости выведения, что повышает риск развития нефротоксических нежелательных реакций.

Показания к применению

- Язвенный колит легкой или средней степени тяжести;
- Болезнь Крона.



Противопоказания

- Повышенная чувствительность к салицилатам и другим компонентам препарата;
- Тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- Детский возраст до 6 лет.

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

С осторожностью

С осторожностью препарат следует назначать пациентам с нарушениями функции легких, в частности, с бронхиальной астмой, с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, геморрагическим диатезом.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Пентаса® пациентам с почечной/печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, поскольку снижение скорости элиминации и увеличение системной концентрации месалазина повышает риск поражения почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Пентаса® допускается применять во время беременности, только если ожидаемая польза для матери преобладает над потенциальным риском для плода. Воспалительное заболевание кишечника может повысить риск развития нежелательных эффектов при беременности.

Беременность

Месалазин проникает через плацентарный барьер, его концентрация в крови пуповины ниже, чем в плазме крови матери. Ацетилмесалазин присутствует в пуповине и в плазме крови матери в одинаковой концентрации. Достоверные, четко изложенные результаты исследований применения месалазина у беременных женщин отсутствуют. Согласно опубликованным данным, при применении месалазина не выявлено увеличение частоты врожденных пороков развития. Некоторые данные указывают на повышение частоты преждевременных родов, гибели плода и малого веса новорожденного. Однако вышеперечисленные осложнения могут быть следствием активного воспалительного заболевания кишечника.

Отмечены случаи нарушения со стороны крови и лимфатической системы (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) у новорожденных, матери которых принимали препарат Пентаса®.

Отмечен единственный случай нарушения функции почек у новорожденного, мать которого в период беременности длительное время принимала месалазин в высокой дозе (2-4 г, перорально).

В доклинических исследованиях не было показано наличие эмбрио- или фетотоксичности у препарата, возможность влияния на роды и постнатальное развитие.

Лактация

Месалазин выделяется с грудным молоком. Концентрация месалазина в молоке ниже, чем в плазме крови матери, а метаболит присутствует в молоке в той же или в более высокой концентрации. Контролируемое клиническое исследование применения препарата Пентаса® в период грудного вскармливания не проводилось. Опыт приема препарата в данной группе ограничен. У детей могут развиваться реакции гиперчувствительности (например, диарея), в данном случае грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Согласно результатам доклинических исследований, не выявлено влияния месалазина на фертильность.

Способ применения и дозы

Таблетки рекомендуется принимать после еды, не разжевывая и не измельчая. Для облегчения проглатывания таблетку можно разделить на несколько частей или растворить в 50 мл холодной воды непосредственно перед приемом.

Взрослые

Острый период

Дозировка подбирается индивидуально. Рекомендованная доза в период обострения до 4 г в сутки, принимаемых однократно или разделенных на 2-4 приема.

Поддерживающая терапия

Дозировка подбирается индивидуально. Рекомендуемая доза 2 г месалазина в сутки. Для лечения болезни Крона препарат может быть назначен в суточной дозе до 4 г, разделенной на несколько приемов.

Дети старше 6 лет

Имеются ограниченные данные о применении месалазина у детей в возрасте от 6 до 18 лет.

Острый период

Дозировка подбирается индивидуально. Рекомендованная доза в период обострения составляет 30 – 50 мг месалазина на килограмм массы тела в сутки (мг/кг/сутки) в

несколько приемов, максимальная разовая доза не более 75 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза не более 4 г.

Поддерживающая терапия

Доза подбирается индивидуально. Рекомендованная поддерживающая доза составляет 15 – 30 мг/кг/сутки, разделенная на несколько приемов, максимальная суточная доза не более 2 г (4 г – для лечения болезни Крона).

Детям с массой тела менее 40 кг рекомендуется назначать 1/2 дозы для взрослых, детям с массой тела более 40 кг рекомендуется назначать дозы для взрослых.

Продолжительность терапии определяется лечащим врачом.



Побочное действие

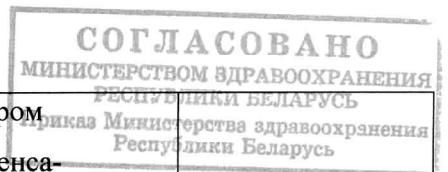
Наиболее часто при применении препарата Пентаса® наблюдается диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота и кожные высыпания. При применении лекарственного препарата иногда наблюдаются реакции гиперчувствительности и медикаментозная лихорадка, также были получены сообщения о развитии ассоциированных с терапией месалазином тяжелых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Частота побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности нежелательных реакций отсутствуют).

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Часто</i>	<i>Редко</i>	<i>Очень редко</i>	<i>Частота не установлена</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Изменения картины крови (анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, нейтропения, лейкопения (в т.ч. гранулоцитопения), панцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия	

			(как проявление аллергической реакции))	
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствитель ности, анафилактически е реакции, синдром лекарственной гиперчувствитель ности с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS- синдром)	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Периферическая нейропатия, доброкачественна я внутричерепная гипертензия (у пациентов в пубертатном возрасте)	
Нарушения со стороны сердца		Миокардит*, перикардит*	Экссудативный перикардит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Аллергические реакции и фиброзные изменения легких (в т.ч. одышка, кашель, бронхоспазм, аллергический альвеолит, легочная эозинофилия,	

			интерстициальная пневмония, инфильтрация в легких, пневмонит)	
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	Диарея, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм	Острый панкреатит*, повышение содержания амилазы (в крови и/или в моче)	Обострение симптомов колита	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящи х путей			Повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз) и лабораторных признаков холестаза (щелочной фосфатазы, гамма- глутамилтрансфе разы и билирубина), гепатотоксичност ь (гепатит*, холестатический гепатит, цирроз, печеночная недостаточность)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожные высыпания (в т.ч. крапивница, эритема)	Фотосенсибилиза ция**	Обратимая алопеция, отек Квинке, аллергический дерматит, эритема многоформная,	Синдром Стивенса- Джонсона/токсич еский эпидермальный некролиз



			синдром Стивенса- Джонсона	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Миалгия, артралгия, волчаночноподобный синдром (системная красная волчанка)	
Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей			Интерстициальный нефрит* (острый или хронический), нефротический синдром, почечная недостаточность (острая/хроническая), изменение цвета мочи	Нефролитиаз***
Нарушение со стороны половых органов и молочной железы			Обратимая олигоспермия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Лекарственная лихорадка	

* Механизм развития нежелательных реакций, предположительно, носит аллергический характер.

** Сообщалось о более выраженных нежелательных реакциях у пациентов с заболеваниями кожи в анамнезе (например, при атопическом дерматите и атопической экземе).

*** См. раздел «*Особые указания*».





Развитие некоторых нежелательных реакций может быть связано с воспалительным заболеванием кишечника.

Если любой из указанных в инструкции эффектов усугубляется, или вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

Случаи передозировки препаратом Пентаса® редки. При передозировке отсутствуют признаки нефротоксичности или гепатотоксичности, но могут проявиться симптомы отравления салицилатами.

Имеются сообщения о пациентах, принимавших месалазин в дозировке 8 г в течение месяца без побочных явлений.

Специфический антидот отсутствует. Рекомендуется проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. При лечении в стационаре необходим тщательный контроль за функцией почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования лекарственных взаимодействий препарата Пентаса® не проводились.

При одновременном назначении препарата Пентаса® с азатиоприном или 6-меркаптопурином, или тиогуанином повышается частота миелосупрессивного действия, однако механизм данного взаимодействия не установлен. Необходим регулярный контроль картины крови и коррекция дозы тиопуринов при необходимости.

Одновременное назначение препарата Пентаса® и других лекарственных средств, обладающих нефротоксичностью, например, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и азатиоприна, повышает риск развития побочных реакций со стороны почек.

Препарат Пентаса® замедляет абсорбцию цианокобаламина (витамина В₁₂), усиливает гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины, ульцерогенность глюкокортикостероидов, токсичность метотрексата, ослабляет активность фуросемида, спиронолактона, сульфаниламидов, рифампицина и варфарина, увеличивает эффективность урикозурических лекарственных средств (блокаторов канальцевой секреции). При одновременном применении препаратов месалазина и дигоксина всасывание дигоксина снижается.

Особые указания



До начала приема препарата и при лечении по назначению врача необходимо проводить биохимический анализ крови (активность АСТ, АЛТ, концентрация креатинина в плазме крови), определение числа форменных элементов крови и экспресс-анализ мочи (тест-полоски). Через 14 дней после начала лечения препаратом Пентаса® необходимо повторить обследование пациента, а затем обследовать еще 2-3 раза с интервалом в 4 недели. При хорошей переносимости лечения повторное обследование проводится каждые 3 месяца. При появлении других симптомов необходимо обратиться к врачу.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с гиперчувствительностью к сульфасалазину (риск развития аллергической реакции на салицилаты). Большинство пациентов с непереносимостью или гиперчувствительностью к сульфасалазину могут принимать препарат Пентаса®, не опасаясь риска развития нежелательных реакций. Пациенты, ранее принимавшие сульфасалазин, при приеме которого развивались нежелательные реакции, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в начале терапии препаратом Пентаса®. Были получены сообщения о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, ассоциированных с терапией месалазином. В случае появления острых симптомов непереносимости препарата (спазмов и боли в животе, лихорадки и сильной головной боли и/или первых проявлениях признаков и симптомов тяжелых кожных реакций, таких как кожные высыпания, высыпания на слизистых оболочках или любые другие признаки гиперчувствительности) прием препарата необходимо прекратить.

Не рекомендуется назначать препарат пациентам с нарушением функции печени и пациентам с нарушением гемостаза.

Не рекомендуется прием препарата Пентаса® при нарушении функции почек. Нарушение функции почек, выявленное при приеме месалазина, может быть вызвано его нефротоксичностью. Одновременное назначение других нефротоксичных препаратов (например, НПВП или азатиоприна) может повышать риск возникновения нарушений функции почек. Необходим тщательный контроль за состоянием пациентов с заболеваниями легких, в т.ч. с бронхиальной астмой, при приеме месалазина.

Рекомендуется назначать препарат Пентаса® с осторожностью пациентам с язвой желудка в стадии обострения.

Редко отмечают развитие нежелательных реакций со стороны сердца (миокардит, перикардит). Очень редко отмечалась серьезная дискразия крови. Одновременное применение месалазина с азатиоприном, 6-меркаптопурином или тиогуанином может



повысить риск дискразии крови. При возникновении симптомов данных заболеваний прием препарата следует прекратить.

Пациенты с воспалительным заболеванием кишечника подвержены риску развития нефролитоаза. Были получены сообщения о случаях развития нефролитоаза с содержанием месалазина на фоне проводимой терапии месалазином. Необходимо обеспечить адекватное потребление жидкости при приеме месалазина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Пентаса® не влияет на способность управлять автомобилем и механизмами. При появлении нежелательных явлений (таких как головокружение и др.) следует воздержаться от указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг.

По 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги. По 2, 3, 5, 6, 9 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

На картонную пачку возможно нанесение перфорации для контроля первого вскрытия.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель (владелец) регистрационного удостоверения

Ферринг Интернешнл Сентер СА

Шемин де ла Вергогнасаз 50, 1162 Сан-Пре, Швейцария

Производитель

Ферринг Интернешнл Сентер СА

Шемин де ла Вергогнасаз 50, 1162 Сан-Пре, Швейцария

Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий

НД РБ

7525 - 2020

от потребителя

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., д.52, стр.4.

Тел.: + 7 (495) 287-0343.

Факс: +7 (495) 287-0342.

