

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пентаса, 1 г, гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

Пентаса, 2 г, гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: месалазин.

Пентаса, 1 г, гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

Каждый пакетик содержит 1000 мг месалазина.

Пентаса, 2 г, гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

Каждый пакетик содержит 2000 мг месалазина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь.

Пентаса, 1 г, гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

Цилиндрические гранулы от беловато-серого до светло-беловато-коричневого цвета.

Пентаса, 2 г, гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

Цилиндрические гранулы от беловато-серого до светло-беловато-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Пентаса показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 до 18 лет при:

- язвенном колите легкой или средней степени тяжести;
- болезни Крона.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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, принимаемой однократно или разделенной на несколько приемов.

Дети

Дети от 0 до 6 лет

Безопасность и эффективность препарата Пентаса у детей в возрасте от 0 до 6 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

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.

Способ применения

Гранулы рекомендуется принимать после еды, не разжевывая. Содержимое одного пакетика высыпать на язык и запить водой или апельсиновым соком.

Препарат можно принимать с йогуртом.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к месалазину, или к другим салицилатам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Нарушение функции печени и/или почек тяжелой степени.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 нарушениями функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести, поскольку снижение скорости элиминации и увеличение системной концентрации месалазина повышает риск поражения почек.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с гиперчувствительностью к сульфасалазину (риск развития аллергической реакции на салицилаты). Были получены сообщения о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), 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 Пентаса необходимо прекратить.

Препарат Пентаса следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции печени. До начала приема препарата и при лечении необходимо контролировать активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Не рекомендуется назначать препарат пациентам с нарушением функции почек и пациентам с нарушением гемостаза. В течение всего курса лечения препаратом Пентаса следует регулярно контролировать концентрацию креатинина в крови для оценки функции почек, особенно тщательно в начале терапии. До начала и во время лечения препаратом по назначению врача следует проводить экспресс-анализ мочи (тест-полоски).

Нарушение функции почек, выявленное при приеме месалазина, может быть вызвано его нефротоксичностью. Одновременное назначение других нефротоксичных препаратов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или азатиоприна) может повышать риск возникновения нарушений функции почек.

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

Необходим тщательный контроль за состоянием пациентов с заболеваниями легких, в т.ч. с бронхиальной астмой, при приеме месалазина.

Редко отмечают развитие нежелательных реакций со стороны сердца (миокардит, перикардит). Очень редко отмечалась серьезная дискразия крови. При возникновении симптомов данных заболеваний прием препарата следует прекратить.

Сообщалось о развитии идиопатической внутричерепной гипертензии (иВЧГ) у пациентов, принимавших месалазин. Пациентов следует проинформировать о симптомах иВЧГ, включающих головную боль повышенной частоты или тяжести, нарушения зрения или шум в ушах. При развитии иВЧГ необходимо рассмотреть возможность прекращения приема месалазина.

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

До начала лечения и при приеме препарата по назначению врача необходимо проводить анализ крови на определение различных форменных элементов крови.

При приеме препарата Пентаса через 14 дней после начала лечения необходимо провести полное обследование пациента, а также повторить 2–3 раза с интервалом в 4 недели. При хорошей переносимости лечения повторное обследование проводится каждые 3 месяца. При появлении других симптомов необходимо провести обследование пациента.

При применении месалазина моча может окрашиваться в красно-коричневый цвет после контакта с натрием гипохлоритом (например, при использовании в санузлах чистящих средств, содержащих натрий гипохлорит).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, НПВП и азатиоприна, повышает риск развития нежелательных реакций со стороны почек.

Препарат Пентаса замедляет абсорбцию цианокобаламина (витамина В₁₂), усиливает гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины, ulcerогенность 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто при применении препарата Пентаса наблюдается диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота и кожные высыпания. У некоторых пациентов возникали реакции гиперчувствительности и повышение температуры тела, также были получены сообщения о развитии ассоциированных с терапией месалазином тяжелых кожных нежелательных реакций, включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Часто</i>	<i>Редко</i>	<i>Очень редко</i>	<i>Частота неизвестна</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 гиперчувствительност и, включая анафилактические реакции	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Периферическая нейропатия, идиопатическая внутричерепная гипертензия ***	
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)	
Желудочно- кишечные нарушения	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 желчевыводящих путей			Повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз) и лабораторных признаков холестаза (щелочной фосфатазы, гамма- глутамилтрансферазы и билирубина), гепатотоксичность (гепатит*, холестатический гепатит, цирроз, печеночная недостаточность))	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожные высыпания (в т.ч. крапивница, эритема)	Фотосенсибилизаци ция**	Обратимая алопеция, отек Квинке, аллергический дерматит, эритема многоформная	Синдром Стивенса- Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз

				(ТЭН), лекарственная реакция с эозинофилие й и системными проявлениям и (DRESS- синдром)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Миалгия, артралгия, волчаночноподобный синдром (системная красная волчанка)	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Нарушение функции почек, включая интерстициальный нефрит* (острый и хронический), нефротический синдром, почечную недостаточность (острую/хроническую)	Нефролитиаз ***, изменение цвета мочи***
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Обратимая олигоспермия	
Общие нарушения и			Лекарственная лихорадка	

реакции в месте введения				
-----------------------------	--	--	--	--

* 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 4.4.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелді Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235–135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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 нежелательных явлений.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противодиарейные, кишечные противовоспалительные/противомикробные средства; кишечные противовоспалительные средства; аминосалициловая кислота и подобные средства.

Код АТХ: A07EC02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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, 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Гранулы Пентаса представляют собой микрогранулы месалазина, покрытые оболочкой из этилцеллюлозы. При пероральном применении через 1 ч микрогранулы попадают в двенадцатиперстную кишку независимо от приема пищи. Месалазин медленно высвобождается из микрогранул 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 х 2	5103,51	36456	6803,70	57519
Месалазин 4 г х 1	8561,36	35657	9742,51	50742

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

Фармакокинетика у пациентов с обострением 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Повидон.

Этилцеллюлоза.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С в оригинальной упаковке (пакетик) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Пентаса, 1 г, гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

По 1 г гранул в пакетик из полиэстера / алюминиевой фольги / полиэтилена низкой плотности.

По 50, 60, 100, 120 или 150 пакетиков в картонной пачке с листком-вкладышем.

Возможно наличие контроля первого вскрытия.

Пентаса, 2 г, гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

По 2 г гранул в пакетик из полиэстера / алюминиевой фольги / полиэтилена низкой плотности.

По 30, 50, 60 или 120 пакетиков в картонной пачке с листком-вкладышем.

Возможно наличие контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ферринг Интернешнл Сентер СА

Шемин де ла Вергогнасаз 50, 1162 Сан-Пре.

Телефон: + 41583010000.

Факс: + 41583010010.

Электронная почта: production@ferring.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

Российская Федерация

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

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

Телефон: + 7 (495) 287–0343.

Факс: +7 (495) 287–0342.

Электронная почта: Safety.MailboxRussia@ferring.com

В Республике Казахстан:

Республика Казахстан

Представительство ЧКОО «Ferring Pharmaceuticals B.V.» в Республике Казахстан

050000, г. Алматы, ул. Казыбек би, д. 20А.

Телефон: +7 (727) 311–54–47.

Факс: +7 (727) 311–54–47.

Электронная почта: Safety.MailboxKazakhstan@ferring.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пентаса доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.