

Состав

действующее вещество: месалазин;

1 таблетка содержит месалазина 500 мг;

вспомогательные вещества: повидон, этилцеллюлоза, магния стеарат, тальк, целлюлоза микрокристаллическая.

Лекарственная форма

Таблетки пролонгированного действия.

Основные физико-химические свойства: круглые таблетки с вкраплениями от бело-серого до бледно-коричневого цвета. С фаской, насечкой и тиснением «500» и «mg» по обе стороны насечки на одной стороне таблетки, и «PENTASA» на другой стороне таблетки. Диаметр: 13,5 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Противовоспалительные средства, которые применяются при заболеваниях кишечника. Код АТХ А07Е С02.

Фармакодинамика

Месалазин является активным компонентом сульфасалазина, который применяется для лечения язвенного колита и болезни Крона.

Клинические исследования свидетельствуют, что терапевтические свойства месалазина при пероральном и ректальном применении обусловлены его местным действием на воспаленные участки кишечника, нежели системным эффектом.

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника наблюдаются повышенная миграция лейкоцитов, аномальное продуцирование цитокинов, увеличение продуцирования метаболитов арахидоновой кислоты (особенно лейкотриенов В4), повышение концентрации свободных радикалов в воспаленных тканях кишечника.

Фармакологический эффект месалазина в исследованиях in-vitro и in-vivo состоит в угнетении хемотаксиса лейкоцитов, уменьшении продуцирования цитокинов и лейкотриенов и нейтрализации свободных радикалов. Механизм действия месалазина не определен.

Сравнительный анализ 9 неэкспериментальных исследований (3 групповых исследования и 6 исследований методом случай-контроль) 334 случаев колоректального рака и 140 случаев дисплазии среди 1932 пациентов с язвенным колитом продемонстрировали, что у пациентов, проходящих лечение месалазином, риск возникновения колоректального рака сократился на 50 %, а также показали комбинированный клинический результат для колоректального рака и дисплазии. Сокращение риска возникновения колоректального рака зависит от дозировки, о чем свидетельствует сравнительный анализ исследований ежедневных записей дозировок, согласно которым месалазин имеет хемопревентивное действие $\geq 1,2$ г/сутки. Кроме того, хемопрофилактика связана с пожизненной дозой месалазина. Наконец, было обнаружено, что соблюдение поддерживающего лечения месалазином сокращает риск возникновения колоректального рака.

Действие месалазина, выявленное с помощью экспериментальных моделей и биопсии пациентов, подтверждает роль препарата в предотвращении колоректального рака, вызванного язвенным колитом, а также снижении количества связанных и не связанных с воспалительным процессом сигнальных путей, задействованных в развитии колоректального рака, вызванного колитом.

Фармакокинетика

Терапевтическое действие месалазина в основном определяется его местным контактом с участком воспаления слизистой оболочки кишечника.

Пентаса, таблетки пролонгированного действия, представляет собой микрогранулы месалазина покрытые этилцеллюлозой. После приема и растворения месалазин постепенно высвобождается из каждой микрогранулы во время прохождения таблетки по желудочно-кишечному тракту, от двенадцатиперстной до прямой кишки при любых значениях рН кишечной среды. Через час после перорального приема препарата микрогранулы обнаруживаются в двенадцатиперстной кишке независимо от приема пищи. Среднее время пассажа по кишечнику у здоровых добровольцев составляет 3-4 часа.

Биотрансформация: месалазин превращается в N-ацетил-месалазин (ацетил-месалазин) как пресистемно в слизистой оболочке кишечника, так и системно в печени. Незначительное ацетилирование осуществляется при помощи бактерий толстого кишечника. Ацетилирование месалазина, очевидно, не связано с фенотипом ацетилирования пациента. Также считается, что ацетил-месалазин клинически и токсикологически не активен.

Абсорбция: от 30 % до 50 % препарата при пероральном применении всасывается в тонком кишечнике. Уже через 15 минут после введения месалазин определяется в плазме крови. Максимальная концентрация месалазина в плазме крови наблюдается через 1-4 часа после приема препарата. Концентрация месалазина в плазме постепенно снижается, и уже через 12 часов после применения не определяется. Кривая концентрации ацетил-месалазина в плазме имеет такой же характер, но в целом для него характерны более высокие концентрации и более медленная элиминация. Метаболическое соотношение в плазме ацетил-месалазина к месалазину составляет 3,5 к 1,3 после перорального введения в дозе 500 мг 3 раза в сутки и в дозе 2 г 3 раза в сутки соответственно, что подразумевает дозозависимое ацетилирование, которое, в свою очередь, может быть обусловлено насыщением препаратом.

Средние стабильные концентрации месалазина в плазме крови составляют 2 ммоль/л, 8 ммоль/л и 12 ммоль/л после 1,5, 4 и 6 г месалазина в сутки соответственно. Для ацетил-месалазина эти концентрации составляют соответственно 6 ммоль/л, 13 ммоль/л и 16 ммоль/л. Прохождение и высвобождение месалазина после перорального приема не зависит от приема пищи, в то время как системная абсорбция снижается.

Распределение: связывание месалазина с белками плазмы составляет примерно 50 %, а ацетил-месалазина – около 80 %.

Выведение: время полувыведения месалазина составляет примерно 40 минут, ацетил-месалазина – около 70 минут. Ввиду постепенного высвобождения месалазина из препарата во время пассажа по желудочно-кишечному тракту период полувыведения после перорального приема не может быть определен. Однако состояние стойкого равновесия достигается после приема внутрь в течение 5 дней.

Месалазин и ацетил-месалазин выводятся с мочой и калом. В моче обнаруживается главным образом ацетил-месалазин.

У пациентов с нарушением функции печени и почек вследствие снижения скорости выведения и увеличения системной концентрации месалазина может увеличиваться риск поражения почек.

Показания

Неспецифический язвенный колит от легкой до умеренной степени тяжести, болезнь Крона.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к месалазину, к какому-либо из компонентов препарата или к салицилатам. Тяжелые нарушения функции печени и/или почек. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. Геморрагический диатез.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Одновременное лечение препаратом Пентаса и азатиоприном, 6-меркаптопурином или тиогуанином в исследованиях приводило к повышению частоты миелосупрессивных эффектов; вероятно, существует взаимодействие между указанными средствами. Механизм этого взаимодействия окончательно не выяснен. Рекомендуется регулярно контролировать уровень лейкоцитов и соответствующим образом корректировать дозы тиопуринов.

По неподтвержденным данным, месалазин может ослаблять антикоагулянтное влияние варфарина.

Возможно усиление гипогликемического действия производных сульфонилмочевины, токсического действия метотрексата. Активность фуросемида, спиронолактона, сульфаниламидов, рифампицина, урикозурических препаратов (пробенецида и сульфинпиразона) может ослабевать. Месалазин возможно способен потенцировать нежелательное действие глюкокортикоидов на слизистую оболочку желудка, может уменьшать всасывание дигоксина.

Особенности применения

Большинство пациентов с непереносимостью или гиперчувствительностью к сульфасалазину могут применять препарат Пентаса без риска возникновения подобных реакций. Однако, следует с осторожностью применять препарат пациентам с аллергией на сульфасалазин (риск аллергии к салицилатам).

В случае острых симптомов непереносимости: спазмы и острая боль в животе, лихорадка, сильная головная боль и сыпь – лечение следует немедленно прекратить.

Препарат следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени.

До начала или во время лечения, по усмотрению врача, следует контролировать функциональные показатели печени, такие как АЛТ или АСТ.

Препарат не рекомендуется применять пациентам с почечной недостаточностью. Следует регулярно контролировать функцию почек (например, уровень сывороточного карбамида, уровень сывороточного креатинина, осадения мочи и концентрации метгемоглобина), особенно в начале лечения. Необходимо определить урологический статус пациента (тест-полоски) до и во время лечения по усмотрению врача. У пациентов, у которых во время лечения развивается нарушение функции почек, следует заподозрить месалазин-индуцированную нефротоксичность.

Одновременное применение с другими препаратами, которые обладают известным нефротоксическим эффектом, требует более частого контроля функции почек.

Пациентам с нарушением функции дыхания, в частности бронхиальной астмой, необходимо находиться под тщательным наблюдением врача в течение курса лечения.

Месалазин-индуцированные реакции гиперчувствительности со стороны сердца (миокардит и перикардит) возникают редко. На фоне приема месалазина очень редко отмечались патологические изменения со стороны системы крови. Перед началом и в течение лечения врач на свое усмотрение может рекомендовать проведение анализа крови для определения лейкоцитарной формулы.

При одновременном лечении с азатиоприном, 6-меркаптопурином или тиогуанином риск возникновения патологических изменений со стороны крови может увеличиваться. При наличии признаков или подозрения относительно подобных побочных реакций лечение следует прекратить.

Рекомендуется сделать дополнительные анализы крови и мочи через 14 дней после начала лечения, а затем дополнительно 2-3 анализа с интервалом в 4 недели. Если результаты в пределах нормы, следующие анализы следует проводить каждые три месяца. Если возникают дополнительные симптомы, эти анализы необходимо провести немедленно.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Месалазин не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Если во время лечения препаратом наблюдается головокружение, следует воздержаться от управления автотранспортом.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Известно, что месалазин проникает через плацентарный барьер. Концентрация препарата в плазме пуповинной крови составляет приблизительно одну десятую от концентрации в плазме матери. В пуповинной и материнской плазме оказываются одинаковые концентрации метаболита ацетил-месалазина.

В нескольких неэкспериментальных исследованиях никаких тератогенных эффектов, а также никаких доказательств значительного риска применения людям не обнаружено. Исследования приема перорального месалазина, которые проводились на животных, не выявили прямых или косвенных вредных последствий для беременности, развития эмбриона и плода, родов или постнатального развития.

Были сообщения о нарушениях со стороны системы крови (панцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия) у новорожденных, матери которых применяли месалазин. Лишь в одном случае после длительного применения в течение беременности месалазина в высокой дозе (2-4 г перорально) сообщалось о почечной недостаточности у новорожденного.

В период беременности месалазин можно применять только тогда, когда, по мнению врача, ожидаемая польза для матери превышает вероятный риск для плода.

Кормление грудью.

Месалазин проникает в грудное молоко. Концентрация месалазина в грудном молоке ниже, чем в крови матери, тогда как метаболит, который образуется – ацетил-месалазин – появляется в молоке в таких же или более высоких концентрациях.

Данные по пероральному применению препарата в период кормления грудью ограничены. Контролируемых исследований действия препарата Пентаса во время кормления грудью не проводили. Нельзя исключить реакций гиперчувствительности, таких как диарея, у новорожденных. Если у грудного ребенка возникнет диарея, кормление грудью следует прекратить.

Препарат Пентаса можно принимать в период кормления грудью, но лишь в случае, когда, по мнению врача, ожидаемая польза для матери превышает вероятный риск для ребенка.

Способ применения и дозы

	Язвенный колит	Болезнь Крона
--	-----------------------	----------------------

Стадия обострения	До 4 г месалазина 1 раз в сутки или в несколько приемов.	До 4 г месалазина в сутки в несколько приемов.
Поддерживающая терапия	Рекомендуется прием 2 г месалазина 1 раз в сутки.	До 4 г месалазина в сутки в несколько приемов.
Дети (≥ 6 лет)		
Индивидуальное дозирование. Есть лишь ограниченные документальные данные относительно эффективности для детей в возрасте 6-18 лет.		
	Язвенный колит	Болезнь Крона
Стадия обострения	Начальная доза - 30-50 мг/кг/сутки в несколько приемов. Максимальная доза - 75 мг/кг/сутки в несколько приемов. Общая доза - не более 4 г/сутки (максимальная доза для взрослых).	
Поддерживающая терапия	Начальная доза - 15-30 мг/кг/сутки в несколько приемов. Общая доза - не более 2 г/сутки (рекомендуемая доза для взрослых).	Начальная доза - 15-30 мг/кг/сутки в несколько приемов. Общая доза - не более 4 г/сутки (рекомендуемая доза для взрослых).

Как правило, детям с массой тела меньше 40 кг назначается половина дозы для взрослых, а детям с массой тела больше 40 кг назначается полная доза для взрослых.

Таблетки принимать внутрь, не разжевывая. Для облегчения проглатывания таблетку можно растворить в 50 мл холодной воды. Следует перемешать и сразу выпить.

Длительность лечения определяет врач в зависимости от течения заболевания.

Дети

Не следует применять препарат для лечения детей в возрасте до 6 лет.

Передозировка

Существует лишь ограниченный клинический опыт передозировки препарата Пентаса, который не указывает на наличие почечной или печеночной токсичности. Специфического антидота нет, лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Поступали сведения об употреблении пациентами суточных доз до 8 г в течение месяца без возникновения каких-либо побочных эффектов.

Благодаря разработке гранул пролонгированного действия и специфических фармакокинетических свойств месалазина отравления не ожидается даже при приеме препарата в больших дозах.

В общем, симптомы должны соответствовать симптомам отравления солями салициловой кислоты: кислотно-щелочная интоксикация, гипервентиляция легких, обезвоживание, вызванное потением и рвотой, гипогликемия.

Лечение передозировки: при ацидозе или алкалозе – восстановление кислотно-щелочного и электролитного баланса; при обезвоживании – регидратация; при гипогликемии – применение глюкозы. Дополнительно проводить внутривенное введение растворов электролитов для увеличения диуреза. Тщательный контроль функции почек.

Побочные реакции

Побочные реакции, которые чаще всего наблюдались в ходе клинических исследований: диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота и сыпь. Иногда встречаются реакции гиперчувствительности и лекарственная лихорадка.

Частота побочных эффектов, о которых сообщалось во время проведения клинических исследований и в течение постмаркетингового наблюдения, определена следующим образом:

часто (от $\geq 1\%$ до $< 10\%$), редко (от $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$), очень редко (от $< 0,01\%$), частота неизвестна.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень редко – эозинофилия (как составляющая аллергической реакции), анемия, апластическая анемия, лейкопения (включая гранулоцитопению и нейтропению), тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень редко – панколит, частота неизвестна – реакции гиперчувствительности.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, редко – головокружение, очень редко – периферическая нейропатия, доброкачественная внутричерепная гипертензия (у детей в пубертатном периоде).

Со стороны сердца: редко – миокардит* и перикардит*.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – аллергические и фибротические изменения со стороны легких (включая одышку, кашель, бронхоспазм, аллергический альвеолит, легочную эозинофилию, интерстициальное заболевание легких, легочную инфильтрацию, пневмонит).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, боль в животе, тошнота, рвота, редко – повышенный уровень амилазы, острый панкреатит*, метеоризм, очень редко – обострение симптомов колита.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение функции печени (включая повышение уровня печеночных ферментов, показателей холестаза, билирубина); гепатотоксичность (в т.ч. гепатит*, холестатический гепатит, цирроз, печеночная недостаточность).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – сыпь (включая крапивницу, эритематозную сыпь), редко – реакции фотосенсибилизации, очень редко – обратная алопеция, отек Квинке.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: очень редко – миалгия, артралгия, реакции, подобные красной волчанке.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: очень редко – нарушение функции почек (включая интерстициальный нефрит* (острый и хронический), нефротический синдром, почечную недостаточность (острая и хроническая)), обесцвечивание мочи, почечная недостаточность, которая может исчезать при отмене препарата.

Со стороны половых органов: очень редко – олигоспермия (обратная).

Общие нарушения: отдельные случаи медикаментозной лихорадки.

* Механизм развития месалазин-индуцированного мио- и перикардита, панкреатита, нефрита и гепатита неизвестен, но возможно его аллергическое происхождение.

Важно отметить что, некоторые из этих нарушений могут быть связаны с воспалительным заболеванием кишечника.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Ферринг ГмбХ, Германия/Ferring GmbH, Germany.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Витланд 11, 24109 Киль, Германия/Wittland 11, 24109 Kiel, Germany.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).