

Příloha č. 2 k rozhodnutí o změně registrace sp. zn. sukls25846/2010 a sukls25848/2010 a příloha ke sp. zn. sukls156917/2010 a sukls157010/2010

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pentasa Sachet 1g
Pentasa Sachet 2g
Granule s prodlouženým uvolňováním

2 KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Mesalazinum 1g nebo 2 g v jednom sáčku.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3 LÉKOVÁ FORMA

Granule s prodlouženým uvolňováním.
Popis přípravku: bílo-šedé až bílo-hnědé granule válcového tvaru s prodlouženým uvolňováním

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba mírné až středně závažné colitis ulcerosa nebo Crohnovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Colitis ulcerosa

Dospělí:

Akutní fáze:

individuálně až 4 g denně v rozdělených 2 – 4 dávkách

Udržovací léčba:

doporučená dávka 2 g jednou denně

Crohnova choroba

Dospělí:

Akutní fáze:

individuálně až 4 g denně v rozdělených 2 – 4 dávkách

Udržovací léčba:

individuálně až 4 g denně v rozdělených 2 - 4 dávkách

Starší pacienti: není nutné redukovat dávku

Pediatrická populace:

Dokumentace prokazující účinnost přípravku Pentasa u dětí a mladistvých ve věku od 6 do 18 let je omezená.

Děti a mladiství od věku 6 let a výše:

Akutní fáze: Dávkování se stanoví individuálně, počáteční dávka 30 – 50 mg/kg tělesné hmotnosti a den, podává se v rozdělených dávkách. Maximální dávka: 75 mg/kg/den, podává se v rozdělených dávkách. Celková dávka by neměla přesáhnout 4 g/den (maximální dávka pro dospělé).

Udržovací léčba: dávkování se stanoví individuálně, počáteční dávka je 15 – 30 mg/kg/den, podává se v rozdělených dávkách. Celková dávka by neměla překročit 2 g/den.

Zpravidla se pro děti s hmotností do 40 kg doporučují poloviční dávky než jsou určeny pro dospělé pacienty, dětem nad 40 kg lze podávat stejnou dávku jako dospělým.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin a/nebo jater viz sekce 4.3. a 4.4.

Tranzit a uvolňování mesalazinu po perorálním podání jsou nezávislé na současném podání jídla, zatímco systémová absorpce je snížena. Ačkoliv mechanismus působení přípravku Pentasa závisí na koncentraci v lokálních tkáních, snížení systémové expozice nebude mít žádný negativní vliv na klinickou účinnost.

Granule PENTASA se nesmí žvýkat. Po otevření sáčku se obsah vsype přímo do úst a zapije vodou nebo ovocnou šťávou.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na mesalazin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku nebo na salicyláty. Vážné poškození jater a/nebo ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Většina pacientů, kteří nesnášejí sulfasalazin nebo jsou na něj přecitlivělí, mohou užívat granule PENTASA bez rizika podobných reakcí. Při léčení pacientů alergických na sulfasalazin se však doporučuje zvýšená opatrnost (riziko alergie na salicyláty).

Opatrnosti je třeba u pacientů s poškozenou funkcí jater. Hodnoty jaterních enzymů jako ALT nebo AST by měly být zhodnoceny ošetřujícím lékařem před zahájením léčby a v průběhu léčby.

Nedoporučuje se podávat lék pacientům s poškozením ledvin. Funkci ledvin je třeba pravidelně sledovat (např. hladinu kreatininu v séru), zejména během počáteční fáze léčby. Pokud se u pacienta objeví během léčby granulemi PENTASA porucha renálních funkcí, je nutno vyloučit mesalazinem navozenou nefrotoxicitu. Současné podávání jiných známých nefrotoxických látek by mělo zvýšit frekvenci sledování ledvinových funkcí.

Vzácně byly hlášeny mesalazinem vyvolané reakce kardiální hypersenzitivity (myokarditida a perikarditida). Velmi vzácně byly hlášeny vážné poruchy ve složení krve (krevní dyskrázie). Je doporučeno, dle zvážení ošetřujícího lékaře, před zahájením léčby a v jejím průběhu sledovat krevní obraz. Jak je uvedeno v bodě 4.5. týkající se interakcí, u pacientů léčených azathioprinem nebo 6-merkatopurinem může současná léčba mesalazinem riziko krevní dyskrázie zvyšovat. Při podezření na tyto nežádoucí reakce nebo při jejich průkazu musí být léčba přerušena.

Přípravek není určen pro léčbu dětí do 6 let.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V několika studiích bylo prokázáno, že současné podávání mesalazinu s azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem může zvyšovat riziko leukopenie, nicméně mechanismus interakce není zcela znám. Doporučuje se pravidelné sledování bílých krvinek a podle toho je nutno upravit dávkovací schéma thiopurinů.

4.6 Těhotenství a kojení

V těhotenství a době laktace je třeba granule PENTASA užívat opatrně a jen tehdy, jestliže lékař usoudí, že potenciální rizika budou vyvážena možným prospěchem.

O mesalazinu je známo, že prochází placentární bariérou a jeho koncentrace v pupečnickové plazmě je 1/10 koncentrace v mateřské plazmě. Metabolit acetyl-mesalazinu byl nalezen ve stejné koncentraci v pupečnickové i v mateřské plazmě. V několika observačních studiích nebylo hlášeno žádné teratogenní působení a neexistuje ani žádný důkaz o závažném riziku při použití u lidí. Ve studiích provedených na zvířatech nebyly pozorovány teratogenní ani mutagenní účinky.

U novorozenců matek, které byly léčeny přípravkem PENTASA, byly pozorovány poruchy složení krve (pancytopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie).

Mesalazin se vylučuje do mateřského mléka a jeho koncentrace v mateřském mléce je zde mnohem nižší než v krvi matky, zatímco koncentrace metabolitu acetyl-mesalazinu se zdá být obdobná nebo vyšší. Ohledně použití orálně podávaného mesalazinu u kojících žen neexistuje dostatek zkušeností. S přípravkem PENTASA nebyly provedeny žádné kontrolované studie v průběhu kojení. U kojenců nelze vyloučit reakce přecitlivělosti jako třeba průjem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by užívání přípravku PENTASA ovlivňovalo schopnost řídit vozidla a/nebo pracovat se stroji.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími reakcemi průjem, nauzea, bolesti břicha, zvracení a kožní vyrážka.

Příležitostně se mohou vyskytnout alergické reakce a horečka.

Frekvence nežádoucích účinků podle klinických studií a zpráv z postmarketingového sledování:

<i>Vyjadřování frekvence podle MedDRA</i>	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Velmi vzácné ($< 1/10000$)	není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Eosinofilie (jako součást alergické reakce), anémie, aplastická anémie, leukopenie (včetně granulocytopenie), trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie	
Poruchy imunitního systému				Reakce hypersenzitivity
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy		Periferní neuropatie	
Srdeční poruchy		Myokarditida* a		

		perikarditida*		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Alergické plicní reakce (včetně dušnosti, kašle, alergické alveolity, plicní eosinofilie, intersticiální plicní onemocnění, plicní infiltrace, pneumonitidy)	
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení	Zvýšená amyláza, pankreatitida*		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení hladin jaterních enzymů a bilirubinu, hepatotoxické reakce (včetně hepatitidy*, cirhózy, jaterního selhání),	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kožní vyrážka včetně kopřivky a exantému		Reverzibilní alopecie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Bolesti svalů a kloubů, ojedinělá hlášení reakce podobných systémovému lupus erytematodes	
Poruchy ledvin a močových cest			Zhoršení renálních funkcí (včetně intersticiální nefritidy*, nefrotického syndromu) změna barvy moči	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				Léková horečka

(*) Mechanismus mesalazinem indukované myokarditidy a perikarditidy, pankreatitidy, nefritidy a hepatitidy není znám, mohl by však být alergického původu.

Je důležité vědět, že některé z těchto nemocí mohou být ve spojitosti se samotným zánětlivým střevním onemocněním.

4.9 Předávkování

Zkušenosti u zvířat: Jednotlivé perorální dávky mesalazinu až po 5 g/kg u prasat či jednotlivá intravenózní dávka 920 mg/kg u potkanů nebyly letální.

Zkušenosti u člověka: Klinické zkušenosti s předávkováním přípravkem PENTASA jsou omezené. Existují zprávy o pacientech, kteří brali denní dávky 8 g po dobu jednoho měsíce a nebyl u nich zaznamenán žádný nežádoucí účinek.

Léčba předávkování u člověka: Symptomatická léčba v nemocnici s pečlivým sledováním renálních funkcí, při anurii dialýza.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protizánětlivé přípravky pro léčbu střevních onemocnění.

ATC kód: A07EC02

Klinické výsledky ukazují, že podstatou terapeutického efektu mesalazinu po perorálním, a stejně tak rektálním podání, se spíše než systémové působení zdá být lokální účinek na zánětem postiženou tkáň střeva.

U pacientů se zánětlivým střevním onemocněním dochází ke zvýšené migraci leukocytů, abnormální produkci cytokinů, zvýšené produkci metabolitů kyseliny arachidonové, zejména leukotrienu B₄ a zvýšené tvorbě volných radikálů v zánětem postižené tkáni střeva. Mesalazin vykazuje in-vitro a in-vivo farmakologické účinky, které vedou k inhibici chemotaxe leukocytů, snížení produkce cytokinů a leukotrienů a k odstraňování volných radikálů.

V současnosti není známo, který z těchto mechanismů a zda vůbec některý z nich dominantním způsobem ovlivňuje klinickou účinnost mesalazinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dispozice a lokální dostupnost: terapeutická aktivita mesalazinu závisí s nejvyšší pravděpodobností na lokálním kontaktu léku s postiženou oblastí střevní sliznice.

PENTASA granule s prodlouženým uvolňováním jsou mikrogranule mesalazinu potažené ethylcelulosou. Mikrogranule působí po požití jako jemná retardovaná forma, umožňující stále uvolňování léku od duodena po rektum v podmínkách pH jednotlivých střevních úseků.

Mikrogranule dorazí do duodena během jedné hodiny po podání, a to nezávisle na současném požití jídla. Průměrná doba tranzitu tenkým střevem je asi 3 - 4 hodiny, zatímco tranzit tlustým střevem činí u zdravých dobrovolníků asi 8 hodin.

Biotransformace: Mesalazin je metabolizován jak presystémově střevní sliznicí, tak systémově v játrech na N-acetylmisalazin (acetylmisalazin). K určité acetylaci dochází také působením bakterií tračníku. Acetylace se jeví jako nezávislá na fenotypu pacienta jako acetylátora.

Acetylmisalazin je považován za klinicky i toxikologicky inaktivní, avšak toto tvrzení dosud nebylo s konečnou platností potvrzeno.

Absorpce: Podle údajů o obsahu v moči zdravých dobrovolníků se po perorálním podání vstřebá 30 - 50 % požitá dávka, především z tenkého střeva.

Misalazin lze detekovat v plazmě již 15 minut po perorálním podání. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 1 - 4 hodiny po požití dávky.

Poté dochází k postupnému poklesu, přičemž asi 12 hodin po podání již nelze detekovat žádný misalazin. Křivka plazmatické koncentrace pro acetylmisalazin probíhá obdobně s tím, že koncentrace jsou obecně vyšší a eliminace pomalejší.

Metabolický poměr acetylmisalazinu k misalazinu v plazmě po perorálním podání kolísá od 3,5 při dávkování 3 x 500 mg k 1,3 při dávkování 3 x 2 g, což ukazuje na saturovatelnou, na dávce závislou acetylaci.

Průměrné rovnovážné plazmatické koncentrace misalazinu jsou přibližně 2 μmol/l, 8 μmol/l a 12 μmol/l po denních dávkách 1,5 g, 4 g a 6 g. Odpovídající koncentrace acetylmisalazinu jsou 6 μmol/l, 13 μmol/l a 16 μmol/l.

Tranzit a uvolňování mesalazinu po perorálním podání jsou nezávislé na současném podání jídla, zatímco systémová absorpce je snížena.

Distribuce: Vazba mesalazinu na bílkoviny činí asi 50 %, zatímco acetylmisalazin se váže asi z 80 %.

Eliminace: Plazmatický poločas čistého mesalazinu činí průměrně 40 minut a acetylmisalazinu asi 70 minut. Díky neustálému uvolňování mesalazinu v průběhu trávicího traktu nelze určovat poločas eliminace po perorálním podání. Po pětidenní perorální léčbě je však dosaženo rovnovážného stavu.

Obě látky se vylučují močí a stolicí. Močovou exkreci tvoří hlavně acetylmisalazin.

Dostupnost mesalazinu po perorálním podání je jen mírně ovlivněna patofyziologickými změnami v průběhu aktivního zánětlivého střevního onemocnění, např. průjemem nebo zvýšenou střevní aciditou. U pacientů s urychleným střevním tranzitem byl pozorován pokles systémové absorpce na 20 - 25 % denní dávky. Rovněž bylo přítomno odpovídající zvýšení exkrece stolicí.

U pacientů s poruchou funkce jater a ledvin může výsledné snížení rychlosti eliminace a zvýšení systémové koncentrace mesalazinu vést ke zvýšenému riziku nefrotoxických nežádoucích reakcí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Toxický efekt na ledviny byl prokázán na všech druzích živočichů. Obecně toxické dávky převyšovaly několikanásobně dávky terapeutické (5-10krát).

Ve studiích na zvířatech nebyla pozorována žádná toxicita na zažívací ústrojí, játra nebo krevetvorbu.

Systémové testy in-vitro ani studie in-vivo neprokázaly žádný mutagenní efekt. Studie karcinogenity na potkanech neprokázaly žádný zvýšený výskyt nádorů

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon, ethylcelulosa

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Pentasa Sachet 1g:

Zatavený vrstvený sáček 16 mm x 77 mm (polyester-Al-PE), krabička

Velikost balení: 50, 150 sáčků

Pentasa Sachet 2g:

Zatavený vrstvený sáček 23 mm x 77 mm (polyester-Al-LDPE), krabička

Velikost balení: 10, 60 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferring – Léčiva, a.s., Jesenice u Prahy, Česká republika

8 REGISTRACNÍ ČÍSLO

Pentasa sachet 1g: 29/184/02-C

Pentasa sachet 2 g: 29/669/07-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Pentasa sachet 1g: 17.7.2002/31.10.2007

Pentasa sachet 2g: 31.10.2007

10 DATUM REVIZE TEXTU

20.10.2010