

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

PENTASA SLOW RELEASE TABLETS 500 mg
Tablety s prodlouženým uvolňováním

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Mesalazinum 500 mg v jedné tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním.

Šedobílé až světle hnědé skvrnitě kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, označené na jedné straně " PENTASA ", na druhé straně " 500 " nad a "mg" pod půlící rýhou.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek se užívá k léčbě ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Colitis ulcerosa

Akutní stadium:

Dospělí individuálně až 4 g denně v rozdělených dávkách

Udržovací léčba:

Dospělí doporučená dávka 2g jednou denně

Crohnova choroba

Léčba aktivní nemoci:

Dospělí individuálně až 4 g denně v rozdělených dávkách

Udržovací léčba:

Dospělí individuálně až 4 g denně v rozdělených dávkách

Starší pacienti: není nutné redukovat dávku

Děti: Zkušenosti s používáním přípravku Pentasa u dětí jsou omezené. Klinické studie byly provedeny na malých počtech dětských pacientů. Dávkování bylo individuální, počáteční dávka se pohybovala mezi 20-30 mg/kg tělesné hmotnosti a den v rozdělených dávkách (dále obvykle 50mg/kg/den rozděleně ve 2 dávkách).

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

Přípravek PENTASA tablety s prodlouženým uvolňováním se nesmí žvýkat. Pro usnadnění polknutí se mohou tablety rozptýlit v 50 ml studené vody, zamíchat a ihned vypít.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na mesalazin, salicyláty nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těžké poškození jater a/nebo ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Většina pacientů, u nichž se projevuje nesnášenlivost nebo přecitlivělost na sulfasalazin, může užívat přípravek PENTASA bez rizika podobných reakcí, při jejich léčbě je však třeba zvýšená opatrnost (nebezpečí alergie na salicyláty).

Opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce ledvin se užívání přípravku nedoporučuje. Funkci ledvin je nutno pravidelně kontrolovat (tj. hladinu kreatininu v séru), především v počáteční fázi léčby. Mesalazin může u pacientů s rozvíjející se dysfunkcí ledvin působit nefrotoxicky. Současné podávání jiných známých nefrotoxických látek jako jsou NSAID a azathioprinu, může riziko ledvinových reakcí zvyšovat.

Vzácně byly hlášeny mesalazinem vyvolané reakce kardiální hypersenzitivity (myokarditida a perikarditida). Velmi vzácně byly hlášeny vážné poruchy ve složení krve (krevní dyskrázie). U pacientů léčených azathioprinem nebo 6-merkatopurinem může současná léčba mesalazinem riziko krevní dyskrázie zvyšovat. Při podezření nebo vzniku takových reakcí se musí léčba okamžitě přerušit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání jiných známých nefrotoxických látek jako jsou NSAID a azathioprinu, může zvyšovat riziko renálních nežádoucích reakcí. Současné podávání mesalazinu s azathioprinem nebo 6-merkatopurinem může zvyšovat riziko krevní dyskrázie, především leukopenie..

4.6 Těhotenství a kojení

V těhotenství a době kojení je třeba přípravek PENTASA užívat opatrně a pouze v případech, kdy podle názoru lékaře potenciální přínos léčby převáží možná rizika.

O mesalazinu je známo, že prochází placentární bariérou, ale omezené údaje o užívání této látky u těhotných žen nedovolují zhodnotit možné škodlivé účinky. U zvířat nebylo pozorováno žádné teratogenní působení.

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

Mesalazin se vylučuje do mateřského mléka. Jeho koncentrace je zde nižší než v krvi matky, zatímco koncentrace jeho metabolitu acetyl-mesalazinu se zdá být stejná 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

Užívání přípravku PENTASA neovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo používat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími reakcemi: průjem (3%), nauzea (3%), bolest břicha (3%), bolest hlavy (3%), zvracení (1%) a vyrážka (1%). Příležitostně se mohou vyskytnout alergické reakce a horečka.

Frekvence nežádoucích účinků na základě klinických studií a hlášení na základě stálých pozorování:

Časté ($\geq 1\% < 10\%$)	Poruchy nervového systému:	Bolest hlavy
	Gastrointestinální poruchy:	Průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení
	Poruchy kůže a podkoží:	Kožní vyrážka včetně kopřivky a exantému
Vzácné ($\geq 0,01\% < 0,1\%$)	Srdeční poruchy:	Myokarditida* a perikarditida*
	Gastrointestinální poruchy:	Zvýšená amyláza, pankreatitida*
Velmi vzácné ($< 0,01\%$)	Poruchy kůže a podkoží:	Reverzibilní alopecie
	Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:	Bolesti svalů a kloubů Ojedinelá hlášení reakce podobných systémovému lupus erythematoses
	Poruchy jater a žlučových cest:	Zvýšení hladin jaterních enzymů a bilirubinu, hepatotoxické reakce (včetně hepatitidy*, cirhózy, jaterního selhání),
	Poruchy ledvin a močových cest:	Porucha renálních funkcí (včetně intersticiální nefritidy*, nefrotického syndromu) změna barvy moči
	Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	Alergické plicní reakce (včetně dušnosti, kašle, alergické alveolitidy, plicní eosinofilie, plicní infiltrace, pneumonitidy)
	Poruchy krve a lymfatického systému:	Eosinofilie (jako součást alergické reakce), anémie, aplastická anémie, leukopenie (včetně granulocytopenie), trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie
	Poruchy nervového systému:	Periferní neuropatie

*) Mechanismus mesalazinem vyvolané myokarditidy, perikarditidy, pankreatitidy, nefritidy a hepatitidy není znám, mohl by však být alergického původu. Je nutno vzít v úvahu, že některé z těchto nemocí mohou být ve spojitosti se samotným zánětlivým střevním onemocněním.

4.9 Předávkování

Akutní případy u zvířat: Jednorázová perorální aplikace až 5 g mesalazinu na 1 kg tělesné hmotnosti u prasat nebo jednorázová intravenózní aplikace 920 mg mesalazinu na 1 kg tělesné hmotnosti u potkanů nebyly letální.

Zkušenosti u člověka: Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

Léčba předávkování u člověka: Symptomatická léčba v nemocnici. Pečlivé monitorování renálních funkcí.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: střevní protizánětlivá léčiva

ATC kód: A07 EC02

Mechanismus působení a farmakodynamický efekt: Mesalazin je aktivní složkou sulfasalazinu, který se používá k léčení ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci.

Klinické výsledky ukazují, že podstatou terapeutického efektu mesalazinu používaného perorálně a rektálně je spíše jeho lokální působení na zánětem postiženou střevní tkáň, než jeho působení systémové.

U pacientů se zánětlivým střevním onemocněním dochází ke zvýšené migraci leukocytů, abnormální produkci cytokinů, zvýšené produkci metabolitů mastných kyselin, především leukotrienu B4 a zvýšené tvorbě volných radikálů v zánětem postižené střevní tkáni. Mesalazin projevuje in-vitro a in-vivo farmakologický účinek, který inhibuje chemotaxi leukocytů, snižuje produkci cytokinu a leukotrienů a vede k odstranění volných radikálů. Zatím není známo, který z těchto mechanismů, pokud vůbec některý, hraje hlavní roli v klinickém působení mesalazinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dispozice a lokální dostupnost: Přípravek Pentasa, tablety s prodlouženým uvolňováním se skládají z mikrogranulí mesalazinu potažených etylocelulózou. Po rozpadu požitých tablety se účinná látka kontinuálně uvolňuje z jednotlivých mikrogranulí v průběhu pasáže 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 % požitých dávek, 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 mesalazinu v plazmě po perorálnímm podání kolísá od 3,5 k 1,3 při dávkování 3 x 500 mg a 3 x 2 g, což ukazuje na saturovatelnou, na dávce závislou acetylaci.

Průměrné rovnovážné plazmatické koncentrace mesalazinu činí 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. průjmem nebo zvýšenou střevní aciditou. U pacientů s urychleným střevním tranzitem bylo pozorováno snížení systémové absorpce o 20 - 25 % denní dávky. Rovněž bylo přítomno odpovídající zvýšení exkrece stolicí.

U pacientů s porušenou funkcí 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.

Testy in-vitro ani studie in-vivo neprokázaly žádný mutagenní efekt. Testy na potkanech neprokázaly žádný kancerogenní efekt.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon, ethylcelulosa, magnesium - stearát, mastek, mikrokrytalická celulosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky pro blistr i lahvičku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 25°C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25°C, v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

- a) blister (Al/OPA-Al-PVC), krabička.
- b) lahvička z hnědého skla, se šroubovacím uzávěrem z PP nebo PE., krabička.

Velikost balení:

- a) 100 tablet, 10 tablet v blistru
- b) 200 tablet, 3x 200 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Tablety Pentasa se nesmí žvýkat, lze je však rozlomit nebo rozpustit v tekutině.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/014/95 - C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4.1.1995/9.7.2008

10 DATUM REVIZE TEXTU

26.11.2008