

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pentasa Slow release tablets 1g

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1 g mesalazínu (mesalazinum).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Šedobiele až svetlohnedé škvrnité oválne tablety, označené na obidvoch stranách "PENTASA".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba mierne až stredne závažnej ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ulcerózna kolitída

Akútne štádium:

Dospelí: Individuálne dávkovanie; až do 4 g denne v rozdelených dávkach.

Udržiavacia liečba:

Dospelí: Individuálne dávkovanie; odporúčaná dávka 2 g jedenkrát denne.

Crohnova choroba

Akútne štádium:

Dospelí: Individuálne dávkovanie; až do 4 g denne v rozdelených dávkach.

Udržiavacia liečba:

Dospelí: Individuálne dávkovanie; až do 4 g denne v rozdelených dávkach.

Pediatrická populácia:

Dostupné sú len obmedzené údaje o účinku u detí (6 – 18 rokov).

Ulcerózna kolitída

Akútne štádium:

Deti vo veku 6 rokov a staršie: Individuálne dávkovanie; počiatočná dávka 30 – 50 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Maximálna dávka: 75 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Celková dávka nemá prekročiť 4 g/deň (maximálna dávka pre dospelých).

Udržiavacia liečba:

Deti vo veku 6 rokov a staršie: Individuálne dávkovanie; počiatočná dávka 15 – 30 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Celková dávka nemá presiahnuť 2 g/deň (odporúčaná dávka pre dospelých).

Vo všeobecnosti sa odporúča deťom s hmotnosťou do 40 kg polovičná dávka pre dospelých a deťom s hmotnosťou nad 40 kg normálna dávka pre dospelých.

Crohnova choroba

Akútne štádium:

Deti vo veku 6 rokov a staršie: Individuálne dávkovanie; počiatočná dávka 30 – 50 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Maximálna dávka: 75 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Celková dávka nemá presiahnuť 4 g/deň (maximálna dávka pre dospelých).

Udržiavacia liečba:

Deti vo veku 6 rokov a staršie: Individuálne dávkovanie; počiatočná dávka 15 – 30 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Celková dávka nemá presiahnuť 4 g/deň (odporúčaná dávka pre dospelých).

Vo všeobecnosti sa odporúča deťom s hmotnosťou do 40 kg polovičná dávka pre dospelých a deťom s hmotnosťou nad 40 kg normálna dávka pre dospelých.

Tablety Pentasy 1 g sa nesmú deliť, rozhrýzať ani drviť. Na uľahčenie prehltnutia možno tablety rozptýliť v 50 ml studenej vody, zamiešať a ihneď vypiť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na mesalazín, na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku alebo na salicyláty.
- Závažné poškodenie pečene a/alebo obličiek.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Väčšina pacientov, u ktorých sa prejavuje neznášanlivosť alebo precitlivenosť na sulfasalazín, môže užívať Pentasu bez rizika vzniku podobných reakcií. Pri liečbe pacientov alergických na sulfasalazín sa však odporúča zvýšená opatnosť (riziko alergie na salicyláty).

Opatnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pred liečbou a počas liečby, podľa uváženia ošetrojúceho lekára, treba stanoviť hodnoty pečeňových testov, ALT alebo AST.

Pacientom s poškodením funkcie obličiek sa používanie lieku neodporúča. Funkciu obličiek treba pravidelne kontrolovať (napr. hladinu kreatinínu v sére), predovšetkým v počiatočnej fáze liečby. Ak sa u pacienta objaví počas liečby Pentasou porucha renálnych funkcií, je nutné vylúčiť mesalazínom vyvolanú nefrotoxicitu. Pri súbežnom užívaní iných známych nefrotoxických látok sa má častejšie sledovať funkcia obličiek.

Zriedkavo boli hlásené kardiálne hypersenzitívne reakcie (myokarditída a perikarditída) spôsobené mesalazínom. Veľmi zriedkavo boli hlásené závažné poruchy v zložení krvi (krvná dyskrázia). Pred liečbou a počas liečby, podľa uváženia ošetrojúceho lekára, sa odporúča vyšetrenie krvi (diferenciálny krvný obraz). U osôb liečených azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom môže súbežná liečba mesalazínom zvyšovať riziko krvnej dyskrázie (pozri časť 4.5). Pri podozrení na tieto nežiaduce reakcie alebo pri ich potvrdení sa musí liečba okamžite prerušiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Niekoľko štúdií preukázalo zvýšený výskyt leukopénie pri použití kombinovanej liečby Pentasy s azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom; aj keď sa zistilo, že k interakciám dochádza, ich mechanizmus nie je dosiaľ úplne objasnený. Preto sa odporúča pravidelné sledovanie bielych krviniek a následná úprava dávkovacieho režimu tiopurínov.

4.6 Gravidita a laktácia

V gravidite a počas laktácie treba Pentasu užívať opatrne a len v tých prípadoch, kedy očakávaný prínos liečby, podľa názoru lekára, prevyšuje jej potenciálne riziko.

O mesalazíne je známe, že prechádza placentárnou bariérou a jeho koncentrácia v pupočníkovej plazme je 1/10 koncentrácie v materskej plazme. Metabolit mesalazínu, acetylmisalazín, sa nachádza v rovnakej koncentrácii v pupočníkovej a materskej plazme. Vykonalo sa niekoľko pozorovacích

štúdií, z ktorých neboli hlásené teratogénne účinky a nezistilo sa významné riziko pre použitie u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne teratogénne alebo mutagénne účinky. U novorodencov, ktorých matky sa liečili Pentasou, sa pozorovali poruchy krvi (pancytopenia, leukopénia, trombocytopenia a anémia).

Mesalazín sa vylučuje do materského mlieka. Koncentrácia mesalazínu v materskom mlieku je nižšia ako v krvi matky, pričom koncentrácia jeho metabolitu, acetylmisalazínu, sa zdá byť rovnaká alebo vyššia. Doteraz je málo skúseností s perorálnym použitím mesalazínu u dojčiacich žien. Nevykonali sa žiadne kontrolované štúdie počas dojčenia. U dojčiat nemožno vylúčiť reakcie z precitlivosti, ako je napríklad hnačka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nepredpokladá sa, že užívanie Pentasy ovplyvňuje schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách boli najčastejšími nežiaducimi reakciami hnačka (3 %), nauzea (3 %), bolesti brucha (3 %), bolesti hlavy (3 %), vracanie (1 %) a vyrážka (1 %).

Príležitostne sa môžu vyskytnúť hypersenzitívne reakcie a lieková horúčka.

Frekvencia nežiaducich účinkov z klinických štúdií a hlásení po uvedení lieku na trh:

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA | Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) | Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) | Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) | Neznáme (z dostupných údajov) |
|---|---------------------------------------|---|--|----------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | | Eozinofília (ako súčasť alergickej reakcie), anémia, aplastická anémia, leukopénia (vrátane granulocytopenie), trombocytopenia, agranulocytóza, pancytopenia | |
| Poruchy imunitného systému | | | | Hypersenzitívna reakcia |
| Poruchy nervového systému | Bolesť hlavy | | Periférna neuropatia | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | Myokarditída* a perikarditída* | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | | Alergické pľúcne reakcie (vrátane dyspnoe, kašľa, alergickej alveolitídy, pľúcnej eozinofilie, intersticiálnej pľúcnej choroby, pľúcneho infiltrátu, pneumonitídy) | |

| | | | | |
|--|--|---------------------------------|--|-----------------|
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hnačka, bolesti brucha, nauzea, vracanie | Zvýšená amyláza, pankreatitída* | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu, hepatotoxicita (vrátane hepatitídy*, cirhózy, zlyhania pečene) | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Vyrážka (vrátane žihľavky a erytematóznej vyrážky) | | Reverzibilná alopecia | |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | | Myalgia, artralgia, ojedinelé hlásenia reakcií podobných systémovému lupus erythematosus | |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | | Porucha renálnych funkcií (vrátane intersticiálnej nefritídy*, nefrotického syndrómu), zmena farby moču | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | | | Lieková horúčka |

* Mechanizmus mesalazínom vyvolanej myokarditídy, perikarditídy, pankreatitídy, nefritídy a hepatitídy nie je známy, môže však byť alergického pôvodu.

Je dôležité vedieť, že niektoré z týchto ochorení môžu súvisieť so samotným črevným zápalovým ochorením.

4.9 Predávkovanie

Akútna toxicita u zvierat: Jednorazová perorálna dávka mesalazínu až do 5g/kg u prasiat a jednorazová intravenózna dávka 920 mg/kg u potkanov neboli letálne.

Akútna toxicita u človeka: Existujú len obmedzené klinické skúsenosti pri predávkovaní Pentasou.

Liečba predávkovania u človeka: Symptomatická liečba v nemocnici a dôkladné sledovanie renálnych funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiflogistikum (črevné protizápalové liečivo)
ATC kód: A07EC02

Mesalazín je aktívnou zložkou sulfasalazínu, ktorý sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby.

Výsledky klinických štúdií ukazujú, že podstatou terapeutického účinku mesalazínu, používaného perorálne a rektálne, je skôr jeho lokálne pôsobenie na zápalom postihnuté tkanivo čreva, než jeho systémové pôsobenie.

U pacientov so zápalovým črevným ochorením dochádza v zápalom postihnutom tkanive čreva ku zvýšenej migrácii leukocytov, abnormálnej produkcii cytokínov, zvýšenej produkcii metabolitov kyseliny arachidonovej, predovšetkým leukotriénu B4 a zvýšenej tvorbe voľných radikálov. Mesalazín vykazuje *in vitro* a *in vivo* farmakologické účinky, ktoré vedú k inhibícii chemotaxie leukocytov, zníženiu produkcie cytokínov a leukotriénov a k odstráneniu voľných radikálov. V súčasnosti nie je známe, ktorý z týchto mechanizmov a či vôbec niektorý z nich, dominantným spôsobom ovplyvňuje klinickú účinnosť mesalazínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Terapeutická aktivita mesalazínu závisí s najväčšou pravdepodobnosťou od lokálneho kontaktu lieku s postihnutou oblasťou črevnej sliznice.

Pentasa tablety s predĺženým uvoľňovaním sa skladajú z mikrogranúl mesalazínu potiahnutých etylcelulózou. Po rozpade požitej tablety sa liečivo kontinuálne uvoľňuje z jednotlivých mikrogranúl v priebehu pasáže, od duodena až po rektum, nezávisle od pH jednotlivých úsekov čreva.

Mikrogranuly sa dostanú do duodena do jednej hodiny po podaní, a to nezávisle od súbežného požitia jedla. Priemerná doba prechodu tenkým črevom je asi 3 – 4 hodiny u zdravých dobrovoľníkov.

Biotransformácia

Mesalazín sa metabolizuje tak presystémovo v sliznici čreva, ako aj systémovo v pečeni na N-acetylmisalazín (acetylmisalazín). K určitej acetylácii dochádza aj pôsobením baktérií hrubého čreva.

Acetylácia sa zdá byť nezávislou od fenotypu pacienta ako acetylátora.

Acetylmisalazín sa považuje za klinicky a toxikologicky inaktívny, avšak toto tvrdenie nebolo doposiaľ s konečnou platnosťou potvrdené.

Absorpcia

Podľa údajov o obsahu v moči zdravých dobrovoľníkov sa po perorálnom podaní vstrebáva 30 – 50 % požitej dávky, predovšetkým z tenkého čreva.

Mesalazín možno detegovať v plazme už po 15 minútach po perorálnom podaní. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú za 1 – 4 hodiny po požití dávky. Potom dochádza k postupnému poklesu, pričom asi 12 hodín po podaní už nemožno detegovať žiadny mesalazín. Krivka plazmatickej koncentrácie acetylmisalazínu je podobná ako u mesalazínu, avšak koncentrácia je všeobecne vyššia a eliminácia pomalšia.

Metabolický pomer acetylmisalazínu k mesalazínu v plazme po perorálnom podaní sa pohybuje od 3,5 pri dávkovaní 3-krát 500 mg po 1,3 pri dávkovaní 3-krát 2 g, čo ukazuje na satureateľnú, od dávky závislú acetyláciu.

Priemerné rovnovážne plazmatické koncentrácie mesalazínu sú približne 2 µmol/l, 8 µmol/l a 12 µmol/l po denných dávkach 1,5 g, 4 g a 6 g. Zodpovedajúce koncentrácie acetylmisalazínu sú 6 µmol/l, 13 µmol/l a 16 µmol/l.

Tranzit a uvoľňovanie mesalazínu po perorálnom podaní sú nezávislé od súbežného podania jedla, zatiaľ čo systémová absorpcia je znížená.

Distribúcia

Mesalazín a acetylmisalazín neprechádzajú hematoencefalickou bariérou. Väzba mesalazínu na bielkoviny je asi 50 %, zatiaľ čo acetylmisalazín sa viaže asi z 80 %.

Eliminácia

Plazmatický polčas čistého mesalazínu je priemerne 40 minút a acetylmisalazínu asi 70 minút. Mesalazín sa uvoľňuje kontinuálne počas tranzitu tráviacim traktom, a preto nie je možné určiť polčas eliminácie po perorálnom podaní. Po päťdňovej perorálnej liečbe sa však dosiahne rovnovážny stav.

Mesalazín a acetylmisalazín sa vylučujú močom a stolicou. V moči sa vylučuje hlavne acetylmisalazín.

Biologická dostupnosť mesalazínu po perorálnom podaní je len mierne ovplyvňovaná patofyziologickými zmenami, ako sú hnačka a zvýšená črevná acidita, ktoré sa pozorovali v priebehu aktívnej fázy zápalového ochorenia čriev. U pacientov so zrýchlenou črevnou pasážou sa pozorovalo zníženie systémovej absorpcie na 20 – 25 % dennej dávky. Súčasne sa pozorovalo zodpovedajúce zvýšenie vylučovania mesalazínu stolicou.

U pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek môže výsledné zníženie rýchlosti eliminácie a zvýšenie systémovej koncentrácie mesalazínu viesť k zvýšenému riziku nefrotoxických nežiaducich reakcií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxický účinok na obličky bol dokázaný u všetkých druhov živočíchov. Vo všeobecnosti toxické dávky sú 5 – 10-krát vyššie ako terapeutická dávka u človeka.

V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne významné toxické účinky na tráviaci trakt, pečeň alebo krvotvorbu.

In vitro a *in vivo* štúdie nepreukázali žiadne mutagénne alebo klastogénne účinky. Štúdie karcinogenity na myšiach a potkanoch nepreukázali zvýšený výskyt nádorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Povidón
Etylcelulóza
Magnéziumstearát
Mastenec
Mikrokryštalická celulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dvojitý hliníkový blister, každý s obsahom 10 tabliet.

Veľkosť balenia:
1 x 60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom

Tablety sa nesmú deliť, rozhrýzať alebo drviť. Na uľahčenie prehĺtania možno tablety rozptýliť v 50 ml studenej vody, zamiešať a ihneď vypiť.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť vrátený do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ferring – Léčiva, a.s.
K Rybníku 475
252 42 Jesenice u Prahy
Česká republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

29/0532/10-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

August 2010