

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2012-02-29

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PENTASA, 1 g, granulat o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 saszetka granulatu o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1 g mesalazyny (*Mesalazinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat o przedłużonym uwalnianiu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie łagodnej i umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
Choroba Crohn'a.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczenie czynnej fazy choroby:

Dawkę należy ustalać indywidualnie, do 4 g na dobę w dawkach podzielonych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczenie podtrzymujące:

Zalecana dawka wynosi 2 g jeden raz na dobę.

Choroba Crohn'a, leczenie czynnej fazy choroby i leczenie podtrzymujące:

Dawkę należy ustalać indywidualnie, do 4 g na dobę w dawkach podzielonych.

U pacjentów z czynną fazą choroby Crohn'a, u których nie występuje pożądana reakcja na leczenie dawką 4 g na dobę w ciągu 6 tygodni, oraz u pacjentów z chorobą Crohn'a, u których w czasie leczenia podtrzymującego dawką 4 g na dobę dochodzi do uczynienia choroby, należy zastosować inne leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci (w wieku od 6 do 18 lat) są ograniczone.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze

Leczenie czynnej fazy choroby:

Dawkę należy ustalać indywidualnie; zwykle stosuje się od 30 do 50 mg/kg masy ciała na dobę w dawkach podzielonych. Dawka maksymalna: 75 mg/kg masy ciała na dobę w dawkach podzielonych. Całkowita dawka nie powinna być większa niż 4 g na dobę (maksymalna dawka dla dorosłych).

Leczenie podtrzymujące:

Dawkę należy ustalać indywidualnie; zwykle stosuje się od 15 do 30 mg/kg masy ciała na dobę w dawkach podzielonych. Całkowita dawka nie powinna być większa niż 2 g na dobę.

Ogólne zalecenie jest takie, że połowa dawki dla dorosłych może być podawana dzieciom o masie ciała do 40 kg, a zwykła dawka dla dorosłych może być podawana dzieciom o masie ciała powyżej 40 kg.

Sposób podawania

Granulatu nie należy żuć ani rozgryzać.

Zawartość saszetki należy wysypać na język i połknąć, popijając wodą lub sokiem.

W celu uzyskania pożądanego działania zalecone dawki należy przyjmować regularnie i konsekwentnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, lub salicylany.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek.
- Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.
- Skaza krwotoczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia produktem Pentasa należy dokładnie obserwować pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie działań niepożądanych po zastosowaniu leków zawierających sulfasalazynę. W przypadku wystąpienia ostrych objawów nietolerancji, takich jak skurczowe bóle brzucha, ostry ból brzucha, gorączka, silny ból głowy lub wysypka, należy natychmiast przerwać leczenie.

Należy zachować środki ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekarz prowadzący powinien zlecić wykonanie badań wydolności wątroby, takich jak AlAT lub AspAT.

Mesalazyny nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy regularnie kontrolować parametry czynności nerek, np. stężenie kreatyniny w surowicy krwi, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekarz prowadzący powinien zlecić wykonanie badań fizykochemicznych moczu, np. za pomocą testów paskowych. U pacjentów, u których w czasie leczenia dochodzi do rozwoju zaburzeń czynności nerek, należy podejrzewać nefrotoksyczne działanie mesalazyny. W przypadku równoczesnego stosowania innych leków mających działanie nefrotoksyczne należy zwiększyć częstość kontrolowania czynności nerek.

Rzadko zgłaszane były powodowane przez mesalazynę reakcje nadwrażliwości serca (zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia). Bardzo rzadko zgłaszane były poważne zaburzenia składu krwi. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy, na zlecenie lekarza prowadzącego, przeprowadzać badanie rozmazu krwi obwodowej. Jak podano w punkcie 4.5 dotyczącym interakcji, równoczesne leczenie mesalazyną pacjentów otrzymujących azatyporynę lub 6-merkaptopurynę, lub tioguaninę może zwiększać ryzyko zaburzeń składu krwi. W razie podejrzenia lub wystąpienia takich działań niepożądanych należy przerwać leczenie.

Jako wytyczną należy przyjąć wykonanie badań kontrolnych 14 dni po rozpoczęciu leczenia, a następnie jeszcze 2 do 3 razy w odstępach 4-tygodniowych. W przypadku prawidłowych wyników kolejne badania kontrolne należy przeprowadzać co 3 miesiące. Jeśli wystąpią dodatkowe objawy, badania należy wykonywać natychmiast.

Pacjenci z zaburzeniami czynności płuc, w szczególności pacjenci z astmą oskrzelową, powinni być ściśle monitorowani w trakcie leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne leczenie produktem leczniczym Pentasa i azatiopryną lub 6-merkaptopuryną, lub tioguaniną wykazało w kilku badaniach większą częstość występowania działania mielosupresyjnego i wydaje się, że interakcja istnieje, jednak mechanizm interakcji nie jest w pełni ustalony. Zalecane jest regularne monitorowanie krwinek białych i odpowiednie dostosowywanie dawkowania tiopuryn.

Istnieją mało przekonujące dowody na to, że mesalazyna może zmniejszać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Pentasa należy stosować w ciąży i okresie karmienia piersią ostrożnie, i tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści są większe niż możliwe ryzyko.

Ciąża:

Mesalazyna przenika przez barierę łożyskową i jej stężenie w osoczu krwi pępowinowej jest dziesięciokrotnie mniejsze niż stężenie w osoczu matki. Metabolit, acetylomesalazyna, występuje w takim samym stężeniu w osoczu krwi pępowinowej i osoczu matki. W żadnym z kilku badań obserwacyjnych nie zgłoszono działania teratogennego i nie ma dowodów na istotne ryzyko stosowania mesalazyny u ludzi. Badania na zwierzętach z zastosowaniem mesalazyny w postaci doustnej nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród i rozwój pourodzeniowy. Donoszono o zaburzeniach krwi (pancytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość) u noworodków matek leczonych produktem leczniczym Pentasa.

W jednym przypadku zgłoszono niewydolność nerek u noworodka po długotrwałym stosowaniu dużej dawki mesalazyny (2 do 4 g doustnie) w okresie ciąży.

Karmienie piersią:

Mesalazyna przenika do mleka kobiecego. Stężenie mesalazyny w mleku jest mniejsze niż we krwi kobiety karmiącej piersią, natomiast stężenie metabolitu, acetylomesalazyny, jest podobne lub większe.

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pentasa u matek karmiących piersią.

Doświadczenie w stosowaniu doustnych postaci mesalazyny u kobiet karmiących piersią jest ograniczone. Nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości, takich jak biegunka u dziecka. Jeśli u dziecka wystąpi biegunka, należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu mesalazyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, nudności, bóle brzucha, bóle głowy, wymioty oraz wysypka.

Sporadycznie mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości i gorączka polekowa.

Częstość działań niepożądanych na podstawie badań klinicznych i zgłoszeń w ramach monitorowania działań niepożądanych:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥1/100 do <1/10)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Eozynofilia (jako część reakcji alergicznej), zmieniona liczba komórek krwi [niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, leukopenia (w tym granulocytopenia i neutropenia)], małopłytkowość, agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Pancolitis	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Neuropatia obwodowa	
Zaburzenia serca		Zapalenie mięśnia sercowego*, zapalenie osierdzia*		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Reakcje alergiczne i zmiany włókniste w płucach (w tym duszność, kaszel, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilia płucna, śródmiąższowa choroba płuc, naciek płucny, zapalenie płuc, skurcz oskrzeli)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty	Zwiększona aktywność amylazy, ostre zapalenie trzustki*, wzdęcie		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie wskaźników cholestazy i bilirubiny, hepatotoksyczność (w tym zapalenie wątroby*, zastoinowe zapalenie wątroby, marskość, niewydolność wątroby)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (w tym pokrzywka, wysypka rumieniowa)		Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, ból stawów, reakcje podobne do toczenia rumieniowatego	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia czynności nerek (w tym ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek*, zespół nerczycowy, niewydolność nerek), odbarwienie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Oligospermia (przemijająca)	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Gorączka polekowa
---------------------------------------------	--	--	--	-------------------

(*) Mechanizm powodowanego przez mesalazynę zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdza, zapalenia trzustki, zapalenia nerek i zapalenia wątroby jest nieznanym, ale może mieć podłoże alergiczne.

Ważne jest, aby mieć na uwadze, że szereg z tych zaburzeń może być również przypisanych samej chorobie zapalnej jelita.

4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność u zwierząt: Jednorazowe doustne dawki mesalazyny do 5 g/kg u świń ani jednorazowe dożylnie dawki mesalazyny 920 mg/kg u szczurów nie były letalne.

Ostra toksyczność u ludzi: Jest tylko ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Pentasa, które nie wskazuje na toksyczne działanie na nerki lub wątrobę. Nie ma specyficznej odtrutki, a leczenie przedawkowania jest objawowe i podtrzymujące. Istnieją doniesienia o pacjentach przyjmujących przez miesiąc dawki 8 g na dobę bez jakichkolwiek działań niepożądanych.

Postępowanie w przypadku przedawkowania u ludzi: Leczenie objawowe w szpitalu. Ścisłe monitorowanie czynności nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit, kod ATC: A 07 EC 02

Mesalazyna jest czynnym metabolitem sulfasalazyny, która już od wielu lat stosowana jest w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohn'a. Wyniki badań klinicznych wskazują, że wartość lecznicza mesalazyny, zarówno po podaniu doustnym jak i doodbytniczym, wydaje się raczej wynikać z miejscowego działania na zmienione zapalnie tkanki aniżeli z działania ogólnoustrojowego. U pacjentów z chorobą zapalną jelita w zmienionych zapalnie tkankach jelita stwierdza się zwiększoną migrację leukocytów, nieprawidłowe wytwarzanie cytokin, zwiększoną produkcję metabolitów kwasu arachidonowego, szczególnie leukotrienu B4 oraz zwiększone wytwarzanie wolnych rodników. Farmakologiczne działania mesalazyny *in vitro* i *in vivo* polegają na hamowaniu chemotaksji leukocytów, zmniejszeniu wytwarzania cytokin i leukotrienów oraz usuwaniu wolnych rodników. Mechanizm działania mesalazyny nie został dotychczas określony.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Ogólne właściwości substancji czynnej

Lecznicze działanie mesalazyny najprawdopodobniej zależy od miejscowego kontaktu substancji czynnej z chorobowo zmienionym miejscem błony śluzowej jelita.

Produkt PENTASA granulatu o przedłużonym uwalnianiu składa się z mikrogranulek mesalazyny powleczonych etylocelulozą. Po podaniu mesalazyna uwalniana jest z poszczególnych mikrogranulek w sposób ciągły, od dwunastnicy do odbytnicy, bez względu na pH jelita.

Niezależnie od czasu spożycia posiłku mikrogranulki docierają do dwunastnicy w ciągu 1 godziny po podaniu. U zdrowych ochotników średni czas przejścia przez jelito cienkie wynosi około 3-4 godziny.

Metabolizm

Mesalazyna jest metabolizowana w błonie śluzowej jelita oraz w wątrobie do N-acetylo-mesalazyny (acetylommesalazyny). Część procesu acetylacji zachodzi również w wyniku działania flory bakteryjnej okrężnicy. Wydaje się, że proces acetylacji jest niezależny od fenotypu pacjenta w odniesieniu do reakcji acetylacji.

Uważa się, że acetylommesalazyna jest nieczynna pod względem klinicznym i toksykologicznym.

Wchłanianie

Na podstawie wyników badania moczu u zdrowych ochotników stwierdzono, że 30-50% przyjętej doustnie dawki ulega wchłonięciu, głównie w jelicie cienkim.

Mesalazynę można wykryć w osoczu już po 15 minutach po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie osoczowe osiągane jest 1-4 godzinach. Następnie jej stężenie zmniejsza się stopniowo i po 12 godzinach nie jest już wykrywalna. Krzywa stężenia osoczowego acetylommesalazyny przebiega według takiego samego wzorca, ale jej stężenia są zazwyczaj większe a eliminacja wolniejsza.

Wskaźnik metaboliczny acetylommesalazyny do mesalazyny w osoczu po podaniu doustnym wynosi od 3,5 do 1,3 po zastosowaniu dobowych dawek odpowiednio 500 mg x 3 i 2 g x 3, co sugeruje, że zależna od dawki acetylacja może być podporządkowana stopniowi nasycenia.

Średnie stężenie mesalazyny w osoczu w stanie równowagi wynosi około 2 $\mu\text{mol/l}$, 8 $\mu\text{mol/l}$ i

12 $\mu\text{mol/l}$ po podaniu dobowych dawek odpowiednio 1,5 g, 4 g i 6 g. Odpowiadają temu następujące stężenia acetylommesalazyny: 6 $\mu\text{mol/l}$, 13 $\mu\text{mol/l}$ i 16 $\mu\text{mol/l}$.

Podanie doustne mesalazyny równocześnie z posiłkiem nie wpływa na jej pasaż i uwalnianie, natomiast zmniejsza jej wchłanianie.

Dystrybucja

Mesalazyna wiąże się z białkami osocza w około 50%, a acetylommesalazyna w około 80%.

Wydalenie

Osoczowy okres półtrwania mesalazyny wynosi około 40 minut, a acetylommesalazyny około 70 minut.

Ze względu na fakt, że mesalazyna uwalniana jest w sposób ciągły na całej długości przewodu pokarmowego, nie można określić okresu półtrwania w fazie wydalania po podaniu doustnym.

Badania wykazały, że stan równowagi przy podawaniu doustnym osiągnany jest po 5 dniach leczenia.

Mesalazyna i acetylommesalazyna wydalane są z moczem i z kałem.

Wydalenie z moczem dotyczy przede wszystkim acetylommesalazyny.

b) Właściwości u ludzi

Patofizjologiczne zmiany obserwowane w czasie czynnej fazy choroby, takie jak biegunka i zwiększona kwaśność w obrębie jelita, tylko w niewielkim stopniu wpływają na przenikanie mesalazyny do błony śluzowej jelita. U pacjentów z przyspieszonym pasażem jelitowym stwierdzano zmniejszenie wchłaniania do 20-25% dawki dobowej oraz odpowiednie zwiększenie wydalania z kałem.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek, wskutek wolniejszego wydalania i zwiększonego stężenia mesalazyny we krwi, istnieje zwiększone ryzyko uszkodzenia nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne na nerki zostało dowiedzione u wszystkich gatunków. Na ogół toksyczne dawki były 5-10 razy większe niż dawki lecznicze stosowane u ludzi.

U zwierząt nie zaobserwowano żadnych istotnych działań toksycznych dotyczących przewodu pokarmowego, wątroby i układu krwiotwórczego.

Testy *in vitro* i badania *in vivo* nie wykazały żadnych oznak działania mutagennego. Badania na szczurach nie dostarczyły żadnych dowodów na zależne od mesalazyny zwiększenie częstości występowania guzów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etyloceluloza

Powidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 saszetek z folii Al w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8553

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30/01/2001

26/10/2005

22/11/2006

23/10/2007

22/11/2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2012 -03- 0 7