

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11951/28.11.05	
685/8.11.05	<i>Mme</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

PENTASA®/ПЕНТАЗА

1. Търговско име на лекарствения продукт

PENTASA /ПЕНТАЗА

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: Mesalazine 500 mg

3. Лекарствена форма

Таблетки с удължено освобождаване

4. Клинични данни

4.1. Показания:

Улцерозен колит. Болест на Крон.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Улцерозен колит:

Лечение в острата фаза:

Възрастни: Индивидуално дозиране до 4 g mesalazine /дневно в няколко отделни приема.

Деца: Индивидуално дозиране като се препоръчва започване с 20-30 mg mesalazine /кг телесно тегло на ден, разпределени в няколко отделни приема.

Поддържащо лечение:

Възрастни: Индивидуално дозиране като се препоръчва започване с 1.5 - 2 g mesalazine дневно в няколко отделни приема.

Деца: Индивидуално дозиране като се препоръчва започване с 20-30 mg mesalazine /кг телесно тегло на ден, разпределени в няколко отделни приема.

Болест на Крон

Лечение в острата фаза и поддържащо лечение:

Възрастни: Индивидуално дозиране до 4 g mesalazine дневно в няколко отделни приема.

Деца: Индивидуално дозиране като се препоръчва започване с 20-30 mg mesalazine /кг телесно тегло дневно в няколко отделни приема.

Таблетките с удължено освобождаване не трябва да се сдъвкват. За по-лесно приемане таблетките могат да се разтворят в 50 ml студена вода непосредствено преди приемане.



4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някои от съставките на продукта или към салицилати. Пациенти с тежки чернодробни и/или бъбречни нарушения.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е внимание при лечение на пациенти, алергични към sulfasalazine (риск от алергия към салицилати).

Необходимо е внимание при пациенти с увредена чернодробна функция. Продуктът не се препоръчва за употреба при пациенти с бъбречно увреждане. Бъбречната функция трябва редовно да бъде мониторирана напр. серумния креатинин, особено в началната фаза на лечението. Предизвикана от mesalazine нефротоксичност може да се очаква при пациенти, които развиват бъбречна дисфункция по време на лечението. Едновременното приложение на други известни нефротоксични средства напр. НПВС и азатиоприн може да повиши риска от бъбречни реакции.

Рядко са наблюдавани предизвикани от mesalazine реакции на свръхчувствителност от страна на сърдечно-съдовата система (миокардит и перикардит). Случаи на сериозна дискразия на кръвта са наблюдавани много рядко при лечение с mesalazine. Едновременното лечение с mesalazine може да повиши риска от дискразия на кръвта при пациенти лекувани с езетиоприн и б-меркаптопурин. Лечението трябва да се прекрати при съмнение за тези нежелани лекарствени реакции.

4.5. Лекарствени взаимодействия

Няма данни за взаимодействия на PENTASA с други лекарствени продукти.

4.6. Бременост и кърмене

PENTASA трябва да се използва с внимание по време на бременност и кърмене и само ако по преценка на лекаря потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове.

Бременност

Установено е, че mesalazine преминава плацентарната бариера, но ограниченият брой данни за използването на това съединение при бременни жени не позволява оценка на възможните нежелани ефекти. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при проучвания на експериментални животни. Нарушения от страна на кръвта (левкопения, тромбоцитопения, анемия) са наблюдавани при новородените на майки, които са били лекувани с PENTASA.

Кърмене

Mesalazine се излъчва с кърмата. Концентрацията на mesalazine в кърмата е пониска, отколкото в кръвта на майката, докато неговият метаболит — ацетил-месалазин е в сходни или увеличени концентрации. Има ограничени наблюдения относно използването на mesalazine перорално на кърмещи жени.



Не са провеждани контролирани проучвания с Pentasta по време на кърмене. Реакции на свръхчувствителност като диария при децата не могат да бъдат изключени.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква повлияване на способността за шофиране или работа с машини, но е необходимо да се има предвид възможността от възникване на нежелани ефекти.

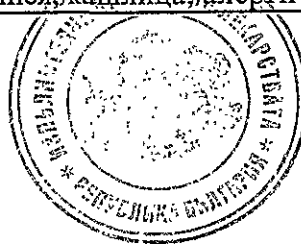
4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните при клиничните проучвания нежелани реакции са диария (3%), гадене (3%), коремни болки (3%), главоболие (3%), повръщане (1%) и кожни обриви (1%).

Понякога могат да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към продукта и втрисане (повишена телесна температура).

Честота на нежеланите реакции, въз основа на клинични изпитвания и съобщения от пост-маркетингово наблюдение

Чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$)	Нарушения от страна на нервната система Стомашно-чревни нарушения Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан	главоболие диария, коремни болки, гадене, повръщане обриви (вкл. уртикария, еритематозен обрив)
Редки ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$)	Сърдечни нарушения Стомашно-чревни нарушения	миокардит* и перикардит* увеличена амилаза, панкреатит*
Много редки ($< 0.01\%$)	Нарушения от страна на кръвта и лимфната система Нарушения от страна на нервната система Нарушения от страна на дихателната с-ма,	еозинофилия (като част от алергична реакция), анемия, апластична анемия, левкопения (вкл. гранулоцитопения), тромбоцитопения, агранулоцитоза, панцитопения периферна невропатия алергични белодробни реакции (вкл. диспнея, кашлица, алергичен алвеолит,



	<p>белите дробове и медиастинума</p> <p>Нарушения от страна на черния дроб и жлъчните пътища:</p> <p>Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан</p> <p>Нарушения от страна на скелетната мускулатура, съединителната тъкан и костите</p> <p>Нарушения от страна на бъбреците и пикочните пътища</p>	<p>белодробна еозинофилия, белодробна инфилтрация)</p> <p>повишени чернодробни ензими и билирубин, хепатотоксичност (вкл. хепатит, цироза, чернодробна недостатъчност)</p> <p>Обратима алоpecia</p> <p>Миалгия, артралгия. Отделни съобщения за лупус еритематодес — подобни реакции</p> <p>Нарушена бъбречна функция (вкл. интерстициален нефрит*, нефротичен синдром), безцветна урина</p>
--	---	---

(*) Механизмът на предизвиканите от mesalaizne миокардит и перикардит, панкреатит, нефрит и хепатит е неизвестен, но вероятно е от алергичен произход.

Важно е да се знае, че някои от тези нарушения могат да се дължат също на самото възпалително заболяване на дебелото черво.

4.9. Предозиране

Опит при експериментални животни:

Приложението на mesalaizne венозно на плъхове (в единична доза от 920 mg/kg) и перорално на прасета в единични дози до 5g/kg не води до леталитет на опитните животни.

Опит при хора:

Няма данни.

Поведение при предозиране при хора:

При предозиране се провежда симптоматично лечение в болнични условия и мониториране на бъбречната функция.

5. Фармакологични данни

5.0. Фармакотерапевтична група

АТС А07 ЕС02



5.1. Фармакодинамични свойства

Установено е, че mesalazine е активната съставка на сулфасалазина, която се използва за лечение на улцерозен колит и болестта на Крон.

Въз основа на клиничните резултати терапевтичното ниво на mesalazine след перорално, както и след ректално приложение се дължи по-скоро на локалния му ефект върху възпалената тъкан на тънките черва, отколкото на системния му ефект.

Увеличена миграция на левкоцити, ненормална продукция на цитокини, увеличена продукция на метаболити на арахидоновата киселина и по-специално на левкотриен В4 и повишеното образуване на свободни радикали във възпалената тъкан на тънките черва са налице при пациенти с възпалително заболяване на тънките черва. Mesalazine има *in vitro* и *in vivo* фармакологични ефекти като инхибира хемотаксиса на левкоцити, намалява продукцията на цитокини и левкотриени и улавя свободните радикали. Понастоящем не е известно кой от тези механизми играе преобладаваща роля за клиничната ефикасност на mesalazine.

5.2. Фармакокинетични свойства

а) Общи характеристики на лекарственото вещество:

Терапевтичната активност на mesalazine най-вече зависи от локалния контакт на продукта с възпалената чревна лигавица.

PENTASA® таблетки с удължено освобождаване се състои от покрити с етилцелулоза микрогранули от mesalazine. След приложение и разтваряне на таблетката, mesalazine се освобождава непрекъснато от отделните микрогранули от дванадесетопръстника до ректума при всякакви рН условия. Един час след перорално приложение микрогранулите се намират в дванадесетопръстника, независимо от едновременното приложение на храна. Средното време на преминаване през тънкото черво е около 3 - 4 часа при здрави доброволци.

Биотрансформация

Mesalazine се метаболизира пресистемно в лигавицата на тънките черва и системно в черния дроб до N-ацетил-месалазин (ацетил-месалазин). Част от ацетилирането се осъществява още и чрез действието на бактериите в дебелото черво. Ацетилирането е независимо от ацетилаторния фенотип на пациента. Ацетил-месалазина се смята, че е клинично и токсикологично неактивен, но това все още не е потвърдено.

Резорбция

На основата на данните от урината на здрави доброволци 30-50% от приетата доза се резорбира след орално приложение предимно от тънките черва. Mesalazine може да се определи в кръвната плазма 15 минути след приложението му. Максимални плазмени концентрации са наблюдавани 1-4 часа след приемане на дозата. След постепенно намаляване mesalazine няма да може да бъде определян 12 часа след приемане на дозата. Кривата на



плазмената концентрация за ацетил-месалазина следва същия модел, но концентрациите са обикновено по-високи и елиминирането е по-бавно.

Метаболитното съотношение на ацетил-месалазина спрямо месалазина в плазмата след орално приложение е от порядъка на 3,5 до 1,3 след дневни дози от 500 mg x 3 и 2 g x 3 респ. намеквайки за дозозависимо ацетилиране, което вероятно е обект на насищане.

Средните равновесни плазмени концентрации на mesalazine са приблизително 2 $\mu\text{mol/L}$, 8 $\mu\text{mol/L}$ и 12 $\mu\text{mol/L}$ след 1,5 g, 4 g и 6 g дневни дози респ. За ацетил-месалазина съответстващите концентрации са 6 $\mu\text{mol/L}$, 13 $\mu\text{mol/L}$ и 16 $\mu\text{mol/L}$.

Преминаването и освобождаването на mesalazine след орално приложение са независими от едновременния прием на храна, докато системната резорбция ще бъде намалена.

Резорбцията след ректално приложение е ниска, но зависи от дозата, излагането и степента на разпространение. На базата на данните от урината на здрави доброволци в равновесно състояние при даването на дневна доза от 2 g (1 g x 2) приблизително 10% от дозата се резорбира след прилагането на супозитории, докато около 15-20% се резорбира след прилагането под формата на клизма.

Разпределение

Mesalazine се свързва в около 50% с плазмените протеини, а ацетил-месалазина — в около 80%.

Елиминиране

Плазменият полуживот на чистия месалазин е около 40 мин, а за ацетил-месалазина — около 70 мин. Поради продължителното освобождаване на mesalazine от PENTASA в целия стомашно-чревен тракт полуживотът на елиминиране не може да бъде определен след орално приложение. Равновесно състояние обаче се достига след период на лечение от 5 дни след орално приложение.

Двете вещества се излъчват с урината и фекалиите.

Уринната екскреция се състои главно от ацетил-месалазин

б) Характеристики при пациентите

Доставянето на mesalazine в лигавицата на тънките черва след орално приложение се повлиява слабо от патофизиологични промени като диария и повишена чревна киселинност наблюдавани по време на остро възпалително заболяване на червата. Намаление на системната резорбция до 20-25% от дневната доза е наблюдавано при пациенти с ускорен пасаж в тънките черва. Подобно е наблюдавано и съответно увеличение на фекалната екскреция.

При пациенти с увредена чернодробна и бъбречна функция намалението на степента на елиминиране и повишената системна концентрация на mesalazine може да доведе до повишен риск от нефротоксични нежелани реакции.



5.3. Предклинични данни за безопасност

При всички експериментални животни бе наблюдавана дефинитивна нефротоксичност. Като цяло токсичните дози надвишават тези, използвани при хора с фактор 5 - 10.

При експериментални животни не е наблюдавана значителна токсичност, свързана с гастроинтестиналния тракт, черния дроб или кръвотворната система. При *in vitro* и *in vivo* тестове не са наблюдавани доказателства за мутагенни ефекти. При проучвания на плъхове, относно мутагенния потенциал, няма доказателства за каквото и да е повишение в образуването на тумори, свързано с веществото.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества:

Magnesium stearate, talc, ethylcellulose, povidone , microcrystalline cellulose

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност:

3 години.

6.4. Специални предупреждения за съхранение:

Няма

6.5. Данни за опаковката

Кафяви флакони с плътно прилепваща капачка на винт, изработена от полипропилен или в блистерни опаковки от двойно алуминиево фолио

6.6. Указания за употреба

Няма

7. Притежател на разрешението за употреба

БОРОЛА ЕООД, ул. Цар Самуил 125, 1202 София, България

8. Регистрационен номер

9900187/04.08.2004

9. Дата на първо разрешение за употреба

01.07.1999

10. Дата на последната редакция на текста

BG 08/2005

