

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	П - 7028 / 25. 02. 2010
Датум	45 / 19. 12. 09
ПТ - 9900187	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Пентаза 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Pentasa® 500 mg prolonged release tablets

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пентаза 500 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Мезалазин 500 mg в 1 таблетка с удължено освобождаване

За помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

Бяло сиви до бледо кафяви, на петна кръгли таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания:

Улцерозен колит.

Болест на Крон.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Общо:

Деца: Не трябва да се използва при деца под 6-годишна възраст. Има ограничени клинични данни за лечение на деца. Мезалазин трябва да се използва при деца само в случаи, при които е преценено, че потенциалната полза от лечението надвишава възможните рискове.

По-възрастни пациенти: Не се налага намаляване на дозата.

Нарушена бъбречна функция: вж. точка 4.4.

Улцерозен колит, активна форма

Възрастни: Индивидуална дозировка до 4,5 g мезалазин дневно, разделени в няколко отделни приема.

Деца над 6-годишна възраст: Дозировката е индивидуална, обикновено 20-30 mg/kg телесно тегло мезалазин дневно, разделени в няколко отделни приема.

Улцерозен колит, Поддържащо лечение.

Възрастни: Дозировката е индивидуална, като се препоръчва до 2 g мезалазин дневно, разделени в няколко отделни приема.

Деца над 6-годишна възраст: Дозировката е индивидуална, обикновено 20-30 mg/kg телесно тегло мезалазин дневно, разделени в няколко отделни приема.

Болест на Крон, активна форма и поддържащо лечение

Възрастни: Дозировката е индивидуална, до 4,5 g мезалазин дневно разделени в няколко отделни приема.



Деца над 6-годишна възраст: Индивидуално дозиране, като нормалната дозировка е 20-30 mg/kg телесно тегло мезалазин дневно, разпределени в няколко отделни приема.

Трябва да се назначи друго лечение при пациенти с остра форма на болестта на Крон, които не се повлияват от 4 g мезалазин дневно в продължение на 6 седмици и при пациенти с болестта на Крон в случаите на обостряне на болестта, въпреки поддържащото лечение с 4 g мезалазин дневно.

Таблетките с удължено освобождаване не трябва да се сдъвкват. За по-лесно приемане таблетките могат да се разделят или разтворят във вода или плодов сок, непосредствено преди приемане. Важно е дозите да се вземат редовно и последователно за да се получи желания ефект.

4.3. Противопоказания

Тежко нарушение на чернодробната и/или бъбречната функция.

Стомашна или дуоденална язва.

Хеморагична диатеза.

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества на продукта или към салицилати.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, алергични към сулфазалазин поради риск от алергия към салицилати. В случай на остри прояви на непоносимост т.е крампи, болки в корема, втрисане, тежко главоболие и обрив лечението трябва веднага да се спре.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция. Мезалазин не се препоръчва за употреба при пациенти с бъбречно увреждане. Предизвиканата от мезалазин 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 (виж раздел 4.5.).

По време на лечението трябва да се изследват кръвта и урината. Изследване се препоръчва преди започване на лечението, след 2 седмици и след това 2-3 пъти през интервал от 4 седмици. При нормални резултати изследването трябва да се прави на всеки три месеца или веднага, ако са налице други прояви на болестта. Препоръчва се контрол на серумния карбамид и креатинин, на седимента на урината и на метхемоглобина.

Пациенти с увредена функция на белите дробове и по-специално с астма трябва да се мониторират по време на лечението.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин може да повиши риска от потискане на костния мозък (левкопения, тромбоцитопения, еритроцитопения/анемия или панцитопения). Комбинирането на мезалазин и азатиоприн при няколко проучвания показва тенденция към по-висока честота на левкопения, отколкото при самостоятелното лечение с азатиоприн. Причината за това все още не е изяснена.



4.6. Бременост и кърмене

Бременност:

Мезалазин трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалните ползи от лечението за майката надвишават възможните рискове за плода.

Установено е, че мезалазин преминава плацентарната бариера. Ограничените 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 или при контролирани проучвания на хора.

Нарушения от страна на кръвта (левкопения, тромбоцитопения, анемия) са наблюдавани при новородените на майки, които са били лекувани с мезалазин.

Кърмене:

Мезалазин трябва да се използва по време на кърмене само, ако потенциалните ползи за майката от лечението надвишават възможните рискове за плода.

Мезалазин се излъчва с кърмата. Концентрацията на мезалазин в кърмата е по-ниска, отколкото в кръвта на майката, докато неговият метаболит – ацетил-месалазин е в сходни или увеличени концентрации.

Не са провеждани контролирани проучвания с мезалазин по време на кърмене. Има ограничен опит от използването на перорален Мезалазин при кърмещи жени.

Реакции на свръхчувствителност като диария не могат да бъдат изключени.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мезалазин не повлиява или само незначително повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Заболявания на кръвта и лимфата Много редки ($< 1/10\ 000$, включително единични случаи)	еозинофилия (като част от алергична реакция), анемия, апластична анемия, левкопения (вкл. гранулоцитопения), тромбоцитопения, агранулоцитоза, панцитопения
Заболявания на имунната система Много редки ($< 1/10\ 000$, включително единични случаи)	Реакции на свръхчувствителност, Втрисане
Заболявания на централната и периферната нервна система Редки ($> 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$) Много редки ($< 1/10\ 000$, включително единични случаи)	Световъртеж, замаяност Периферна невропатия, доброкачествена хипертония (при млади хора в пубертета)
Заболявания на миокарда, ендокарда, перикарда и клапите Редки ($> 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$)	Миокардит [†] , перикардит [‡]



Заболявания на дихателните пътища, гръдният кош и медиастикума Много редки (< 1/10 000, включително единични случаи)	Алергични белодробни реакции (вкл диспнея, кашлица, алергичен алвеолит, белодробна еозинофилия, белодробна инфилтрация, пневмонит, бронхоспазъм)
Заболявания на стомашно-чревния тракт Чести (> 100 и < 1/10) Редки (>1/10 000 и <1/1 000) Много редки (< 1/10 000, включително единични случаи)	Диария, коремни болки, гадене, повръщане, метеоризъм Увеличена амилаза, панкреатит* Остро обостряне на симптомите на колит
Заболявания на черния дроб и жлъчните пътища Много редки (< 1/10 000, включително единични случаи)	Повишени чернодробни ензими и билирубин, хепатотоксичност (вкл. хепатит [†] , цирроза, чернодробна недостатъчност)
Дерматологични заболявания Чести (> 100 и < 1/10) Нечести (> 1 000 и < 1/100) Много редки (< 1/10 000, включително единични случаи)	Уртикария, екзантем Реакции на фоточувствителност Обратима алопеция, едем на Квинке
Заболявания на скелетната мускулатура, сухожилията и костите Много редки (< 1/10 000, включително единични случаи)	Миалгия, артралгия, лупус еритематодес – подобни реакции
Заболявания на бъбреците и пикочните пътища Много редки (< 1/10 000, включително единични случаи)	Нарушена бъбречна функция (вкл. Интерстициален нефрит [†] , нефротичен синдром), безцветна урина, бъбречна недостатъчност, която може да бъде обратима
Общи симптоми и нарушения в мястото на прилагане Чести (> 100 и < 1/10)	Главоболие, втрисане

([†]) Механизмът на предизвиканите от мезалазин миокардит и перикардит, панкреатит, нефрит и хепатит е неизвестен, но вероятно е от алергичен произход.

4.9. Предозиране

Има ограничен опит от предозиране на мезалазин.



Поради лекарствената форма на таблетките и специфичните фармакокинетични свойства не се очаква отравяне с мезалазин дори в големи дози.

Лечение на предозирането:

Ацидоза или алкалоза: възстановяване на алкално-киселинното равновесие и заместване на електролитите.

Дехидратация: приемане на течности.

Хипогликемия: приемане на глюкоза.

Допълнително промивка на стомаха и венозна инфузия на електролити за усиляване на диурезата.

Не са известни антидоти.

4.10. Начин на отпускане

Само по лекарско предписание.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аminosалицилова киселина и аналози; АТС код: А07 ЕС02

Мезалазин е активната съставка на сулфасалазина, която се използва от много години при лечението на улцерозен колит и болестта на Крон.

Въз основа на клиничните резултати терапевтичното действие на мезалазин след перорално, както и след ректално приложение се дължи по-скоро на локалния му ефект върху възпалената чревна тъкан, отколкото на системния му ефект.

Увеличена миграция на левкоцити, анормална продукция на цитокини, увеличена продукция на метаболити на арахидоновата киселина (по-специално на левкотриен В₄) и повишеното образуване на свободни радикали във възпалената чревна тъкан са налице при пациенти с възпалително заболяване на червата. Мезалазин има *in vitro* и *in vivo* фармакологични ефекти като инхибира хемотаксиса на левкоцити, намалява продукцията на цитокини и левкотриени и улавя свободните радикали. Механизмът на действие на мезалазин не е изяснен.

5.2. Фармакокинетични свойства

а) Общи характеристики на активното вещество:

Терапевтичният ефект на мезалазин най-вече зависи от локалния контакт на лекарството с възпалената чревна лигавица.

Пентаза таблетки с удължено освобождаване се състоят от покрити с етилцелулоза микрогранули на мезалазин. След приложение и разтваряне на таблетката, мезалазин се освобождава непрекъснато от отделните микрогранули от дванадесетопръстника до ректума при всякакви състояния на рН на червата. Един час след перорално приложение микрогранулите се намират в дванадесетопръстника, независимо от едновременното приемане на храна. Средното време на преминаване през тънкото черво е около 4 часа при здрави доброволци.

Биотрансформация: Мезалазин се метаболизира пресистемно в лигавицата на черва и системно в черния дроб до N-ацетил-мезалазин (ацетил-мезалазин).



ацетилирането се осъществява още и чрез действието на бактериите в дебелото черво. Ацетилирането е независимо от ацетилаторния фенотип на пациента. Смята се, че ацетил-месалазинът е клинично и токсикологично неактивен.

Резорбция: На основата на данните от урината на здрави доброволци 30-50% от приетата доза се резорбира след орално приложение предимно от тънките черва. Мезалазин може да се определи в кръвната плазма 15 минути след приложението му. Максимални плазмени концентрации са наблюдавани 1-4 часа след приемане на дозата. Плазмената концентрация на мезалазин намалява постепенно и няма да може да бъде определяна 12 часа след приемане на дозата. Кривата на плазмената концентрация за ацетил-месалазина следва същия модел, но концентрацията е обикновено по-висока 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 приемане на дози от 500 mg по 3 и 2 g 3 пъти дневно респ., говорейки за дозо-зависимо и насищаемо ацетилиране. Средните равновесни плазмени концентрации на мезалазин 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 мезалазин след орално приложение са независими от едновременния прием на храна, докато системната резорбция ще бъде намалена.

Разпределение: Мезалазин се свързва в около 50% с плазмените протеини, а ацетил-месалазина – в около 80%.

Елиминиране: Елиминационен полуживот на месалазина е около 40 мин, а за ацетил-месалазина – около 70 мин. Поради продължителното освобождаване на мезалазин в целия стомашно-чревен тракт елиминационния полуживот не може да бъде определен след орално приложение. Изследванията показват, че състояние на равновесие се достига след период на лечение от 5 дни след орално приложение.

Двете вещества месалазин и ацетил-месалазин се излъчват с урината и фекалните. Уринната екскреция се състои главно от ацетил-месалазин.

б) Характеристики при пациенти

Достигането на мезалазин 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. Също така 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 мезалазин може да доведе до повишен риск от увреждане на бъбреците.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При всички експериментални животни бе наблюдавана дефинитивна нефротоксичност. Обикновено токсичните дози надвишават терапевтичните дози при хора 5 – 10 пъти. При експериментални животни не е наблюдавана значима токсичност на гастроинтестиналния тракт, черния дроб или кръвотворната система.



При *in vitro* тестове и *in vivo* проучвания не са получени доказателства за мутагенен ефект
Проучвания на плъхове не показаха данни за повишение на случаите с тумори, свързани с активното вещество.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества:

Магнезиев стеарат, талк, етилцелулоза, повидон, микрокристална целулоза.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Няма

6.5. Данни за опаковката

Блистери (двойно алуминиево фолио)

100 таблетки в опаковка

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900187

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

01.07.1999

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

