

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 9900187

Разрешение № ..... 22728 / 11.07.2013

Одобрение № ..... /

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 500 mg Мезалазин (*Mesalazine*).

За пълния списък на помощните вещества виж 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 (За педиатричната употреба вижте по-долу).

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

Нарушена бъбречна функция: вж. точка 4.4.

##### **Улцерозен колит**

##### *Лечение на активна форма*

Възрастни: Индивидуална дозировка до 4 g мезалазин веднъж дневно или разделени в 2-4 отделни приема.

##### *Поддържащо лечение*

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

##### **Болест на Крон**

##### *Лечение на активна форма*

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



### *Поддържащо лечение*

Възрастни: Дозировката е индивидуална, до 4 g мезалазин дневно разделени 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.

### **Педиатрична популация:**

Има ограничена документация за ефекта при деца (6-18 години).

### **Улцерозен колит и Болест на Крон**

#### *Лечение на активна форма:*

Деца на 6-годишна възраст и повече: Дозировката е индивидуална, като обикновено се започва с доза от 30-50 mg/kg телесно тегло дневно, разделени в няколко отделни приема. Максимална доза: 75 mg/kg телесно тегло дневно разделени на отделни приема. Максималната доза не трябва да превишава 4 g дневно (максималната доза за възрастни).

#### *Поддържащо лечение:*

Деца на 6-годишна възраст и повече: Дозировката е индивидуална, начална доза 15-30 mg/kg телесно тегло дневно, разделени в няколко отделни приема. Максималната доза не трябва да превишава 2 g дневно (препоръчителната доза за възрастни).

Обикновено се препоръчва, че половината от дозата за възрастни може да се дава на деца с телесно тегло до 40 kg; и нормалната доза за възрастни - на деца с тегло над 40 kg.

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**

- Свръхчувствителност към мезалазин, някое от помощните вещества или салицилати;
- Тежко чернодробно и/или бъбречно увреждане.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Повечето от пациентите, които имат непоносимост или свръхчувствителност към сулфасалазин, са в състояние да приемат Pentasa, без риск от подобни реакции. Въпреки това, препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти, които са алергични към сулфасалазин (риск от алергия към салицилати). В случай на остри реакции на непоносимост, т.е. коремни спазми, остра коремна болка, треска, силно главоболие и обрив, лечението трябва да бъде преустановено незабавно.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция. Параметрите на чернодробната функция, като ALT или AST, трябва да се изследват преди и по време на на лечението, по преценка на лекуващия лекар.



Лекарственият продукт не се препоръчва за употреба при пациенти с бъбречно увреждане. Бъбречна функция трябва да се наблюдават редовно (напр. серумния креатинин), особено по време на началната фаза на лечението. Пикочният статус (чрез химично изследване - dipstick) трябва да се определи преди и по време на лечението по преценка на лекуващия лекар. При пациенти, които развиват бъбречна дисфункция по време на лечението, трябва да се предполага мезалазин-индуцирана нефротоксичност. Едновременното използване на други известни нефротоксични вещества следва да доведе до увеличаване на честотата на мониторинг на бъбречната функция.

Пациенти с белодробни заболявания, в частност астма, следва да бъдат много внимателно наблюдавани по време на курса на лечение.

Рядко са били докладвани мезалазин-индуцирани сърдечни реакции на свръхчувствителност (миокардит и перикардит). Много рядко при мезалазин е докладвана сериозна кръвна дискразия. Кръвен тест за диференциална кръвна картина се препоръчва преди и по време на на лечението, по преценка на лекуващия лекар. Както е посочено в раздела относно взаимодействието, съпътстващо лечение с мезалазин може да увеличи риска от кръвна дискразия при пациенти, приемащи азатиоприн, или 6-меркаптопурин или тиогуанин (вж. точка 4.5). Лечението трябва да се преустанови при съмнение или при потвърждаване на тези нежелани реакции.

Като насока се препоръчват проследяващи тестове 14 дни след започване на лечението и след това още две до три изследвания на интервали от 4 седмици. Ако резултатите са нормални, проследяващи тестове трябва да се извършват на всеки три месеца. Ако се появят допълнителни симптоми, тези изследвания трябва да се извършват незабавно.

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

Комбинираното лечение на Пентаза с азатиоприн или 6-меркаптопурин или тиогуанин в няколко проучвания е показало по-висока честота на миелосупресивните ефекти и изглежда, че е налице взаимодействие, но механизъмът на взаимодействие не е напълно установен. Препоръчва се редовно наблюдение на белите кръвни клетки и съответно коригиране на дозовия режим на тиопурины.

Има слаби доказателства, че мезалазин може да намали антикоагулантния ефект на варфарин.

#### **4.6. Фертилитет, бременост и кърмене**

PENTASA трябва да се използва внимателно по време на бремеността и кърменето и само, ако според мнението на лекар потенциалните ползи надхвърлят възможните опасности.

Известно е, че мезалазин преминава плацентната бариера и неговата концентрация в плазмата на пъпната връв е по-ниска от концентрацията в плазмата на майката. Метаболитът ацетил-мезалазин се открива в подобни концентрации в плазмата на пъпната връв и в плазмата на майката. При няколко обсервационни проучвания не са докладвани тератогенни ефекти и няма доказателства за значим риск при използването при хора.

При няколко наблюдаващи проучвания не са докладвани тератогенни ефекти и няма доказателства на значителен риск от употреба при хора. Проучвания при животни, в



перорален мезалазин не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното / феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Докладвани са нарушения на кръвта (панцитопения, левкопения, тромбоцитопения и анемия) при новородени от майки, лекувани с Pentasa.

Само в един случай след продължителна употреба на високи дози мезалазин (2-4 g, перорално) по време на бременност, е докладвана бъбречна недостатъчност при новороденото.

Мезалазин се ескретира в майчиното мляко. Концентрацията на мезалазин в майчиното мляко е по-ниска, отколкото в кръвта на майката, а метаболитът ацетил-мезалазин се проявява в сходни или увеличени концентрации. Има ограничен опит от пероралното използване на мезалазин при кърмещи жени. Не са провеждани контролирани проучвания с Pentasa по време на кърмене . При малки деца не може да се изключат реакции на свръхчувствителност като диария. Ако детето развива диария, кърменето трябва да се преустанови.

Данните при животни не показват ефект върху мъжкия и женския фертилитет.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Pentasa да засегне способността за шофиране или работата с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания, са диария, гадене, коремна болка, главоболие, повръщане и обрив.

Понякога могат да се появят реакции на свръхчувствителност и лекарствена треска.

След ректално приложение могат да се появят локални реакции, като например пруритус, ректален дискомфорт и сърбеж.

Честота на нежеланите реакции, базирана на клиничните проучвания и доклади от пост-маркетингово наблюдение:

MedDRA органен клас	Чести ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$ )	Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)



Нарушения на кръвта и лимфната система			Еозинофилия (като част от алергична реакция) променена кръвна картина (анемия, апластична анемия, левкопения, (включително гранулоцитопения и неутропения), тромбоцитопения, агранулоцитоза, панцитопения)	
Нарушения на имунната система			Панколит	Реакция на свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Периферна невропатия	
Сърдечни нарушения		Миокардит* и перикардит*		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Алергични белодробни и фибротични реакции (включително диспнея, кашлица, бронхоспазъм, алергичен алвеолит, пулмонарна еозинофилия, интерстициални белодробни заболявания, белодробен инфилтрат, пневмония)	
Стомашно-чревни нарушения	Диария, коремна болка, гадене, повръщане	Повишена амилаза, остър панкреатит* флатуленция		



Хепатобилиарни нарушения			Увеличени чернодробни ензими, холестатични параметри и билирубин, хепатотоксичност (включително хепатит *, холестатичен хепатит, цироза, чернодробна недостатъчност)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (включително уртикария и еритематозен обрив)		Алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Миалгия, артралгия, подобни на lupus erythematosus реакции	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нарушения на бъбречната функция (включително интерстициален нефрит* (остър/хроничен), нефротичен синдром, бъбречна недостатъчност), обезцветяване на урината	
Нарушения на възпроизводителната система			Олигоспермия (обратима)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Лекарствена треска

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

#### 4.9. Предозиране

*Остра токсичност при животни:* Единични перорални дози на мезалазин до 5g/kg при прасета или еднократна интравенозна доза мезалазин 920 mg/kg при плъхове не са били смъртоносни.



*Остра токсичност при хора:* Има само ограничен клиничен опит при предозиране на Pentasa, който не показва бъбречна или чернодробна токсичност. Няма специфичен антидот и лечението е симптоматично и поддържащо. Има съобщения за пациенти, приемащи дневни дози от 8 грама за един месец, без нежелани реакции.

*Лечение на предозиране при хора:* Симптоматично лечение в болница. Стриктно проследяване на бъбречната функция.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аминосалицилова киселина и аналози;  
АТС код: A07 EC02

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 В<sub>4</sub>) 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.

Рискът от колоректален карцином (КРК) се увеличава при улцерозен колит, особено при пациенти с напреднало заболяване, с продължителност на заболяването повече от 8 години, с първа степен фамилна анамнеза на КРК или със съпътстващи първичен склерозиращ холангит. Рискът за КРК, свързан с колит, е оценен на 2% при 10 години, 8% на 20 години и 18% при 30 години след появата на улцерозен колит.

Метаанализ на 9 обсервационни проучвания (3 кохортни и 6 контролирани проучвания), с 334 случая на КРК и 140 случая на дисплазия в общо 1932 пациенти с улцерозен колит, показва приблизително 50 % намаляване на риска от КРК, както и на комбинираната крайна точка на КРК и дисплазия, при пациентите, лекувани с мезалазин.

Намаляването на риска за КРК е дозо-зависим, както показва метаанализът на проучванията с протоколи за дневните дози, като се показва и хемопревантивен ефект на мезалазин  $\geq 1,2$  g дневно. В допълнение, хемопревенцията се свързва и с доживотно приемани дози мезалазин. На последно място, доказано е, че спазването на поддържащо лечение с мезалазин намалява риска от КРК.

Наблюдаваните ефекти на мезалазин в експериментални модели и биопсии на пациенти подкрепят ролята на мезалазин в областта на превенцията на КРК, свързан с колит, с намаляване на броя рецептори (*downregulation*) както на зависимите от възпалението, така и на независимите от възпалението сигнални пътища, участващи в развитието на КРК, свързан с колит.



## 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 състои 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 3 -4 часа при здрави доброволци.

**Биотрансформация:** Мезалазин се метаболизира пресистемно в лигавицата на тънките черва и системно в черния дроб до N-ацетил-мезалазин (ацетил-мезалазин). Част от ацетилирането се осъществява още и чрез действието на бактериите в дебелото черво. Ацетилирането е независимо от ацетилаторния фенотип на пациента. Смята се, че ацетил-мезалазинът е клинично и токсикологично неактивен.

**Абсорбция:** 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-мезалазина следва същия модел, но концентрацията е обикновено по-висока и елиминирането е по-бавно. Метаболитното съотношение на ацетил-мезалазина спрямо мезалазина 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-мезалазина 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-мезалазина – в около 80%.

**Елиминиране:** Елиминационен полуживот на мезалазина е около 40 мин, а за ацетил-мезалазина – 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 мезалазин и ацетил-мезалазин се излъчват с урината и фекалиите. Уринната екскреция се състои главно от ацетил-мезалазин.

### 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, свързана с 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.

Проучвания при животни с перорален мезалазин не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на фертилитета, бременността, ембрио-феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Счита се, че мезалазин не представлява риск за околната среда в дозите, предписани за употреба при пациенти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества:**

магнезиев стеарат,  
талк,  
етилцелулоза,  
повидон,  
микрористална целулоза.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се замразява.

### **6.5. Данни за опаковката**

Блистери (двойно алуминиево фолио), всеки съдържащ 10 таблетки.  
100 таблетки в опаковка

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ferring GmbH,  
Wittland 11, 24109 Kiel,  
Германия

**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**

02/2013

