CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PENTASA, 1 g, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu
Biało-szara do jasnobrązowej, nakrapiana, owalna tabletka z wytłoczonym napisem „PENTASA” po obu stronach

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie łagodnej i umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
Choroba Crohna.

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 jeden raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczenie podtrzymujące:
Zalecana dawka wynosi 2 g jeden raz na dobę.

Choroba Crohna, 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 Crohna, u których nie występuje pożądana reakcja na leczenie dawką 4 g na dobę w ciągu 6 tygodni, oraz u pacjentów z chorobą Crohna, u których w czasie leczenia podtrzymującego dawką 4 g na dobę dochodzi do uczynnienia choroby, należy zastosować inne leczenie.

Pacjenci w wieku podeszłym
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.

For Internal Use - Internal

Dzieci w wieku 6 lat i starsze:
Leczenie czynnej fazy choroby:
Dawkę należy ustalać indywidualnie; zwykle stosuje się od 30 mg/kg 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 mg/kg 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
Podanie doustne
Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać. W celu ułatwienia połykania tabletkę można umieścić w naczyniu z niewielką ilością wody lub soku, zamieszać i od razu wypić powstałą zawiesinę.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, 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.

Ciężkie skórne działania niepożądane
W związku z leczeniem mesalazyną występowały ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), zespół Stevensa i Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN).
Należy przerwać stosowanie mesalazyny w chwili pojawienia się pierwszych przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka, zmiany na błonach śluzowych lub jakiekolwiek inne objawy nadwrażliwości.

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, takie jak AlAT lub AspAT.

Zaburzenia czynności nerek
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. Jeśli czynność nerek ulegnie pogorszeniu, należy natychmiast przerwać leczenie mesalazyną. W przypadku

For Internal Use - Internal

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 azatiporynę lub 6-merkaptopurynę, lub tioguaninę może zwiększać ryzyko zaburzeń składu krwi. W razie podejrzenia lub wystąpienia takich działań niepożądanych należy przerwać leczenie.

Idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe
U pacjentów przyjmujących mesalazynę notowano występowanie idiopatycznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego *(pseudotumor cerebri)*. Pacjenta należy ostrzec o możliwych przedmiotowych i podmiotowych objawach idiopatycznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, w tym o silnym lub nawracającym bólu głowy, zaburzeniach widzenia lub szumach usznych. Jeśli u pacjenta wystąpi idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, należy rozważyć przerwanie stosowania mesalazyny.

Po zastosowaniu mesalazyny odnotowano przypadki wystąpienia kamicy układu moczowego, w tym kamieni składających się w 100% z mesalazyny. Podczas leczenia należy przyjmować odpowiednią ilość płynów.

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, patrz punkt 4.8.

Mesalazyna może powodować czerwonobrązowe przebarwienie moczu po kontakcie z wybielaczem podchlorynem sodu (np. w toaletach czyszczonych podchlorynem sodu zawartym w niektórych wybielaczach).

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 przeciwkrzepliwe 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.
Stan chorobowy, jakim jest choroba zapalna jelita, może sam w sobie zwiększać ryzyko nieprawidłowego przebiegu ciąży i jej wyniku.

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.
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

For Internal Use - Internal

pourodzeniowy. Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań produktu leczniczego Pentasa u kobiet w ciąży. Ograniczone opublikowane dane z badań mesalazyny z udziałem ludzi nie wskazują na zwiększenie ogólnego odsetka wad wrodzonych. Niektóre dane wskazują na zwiększony odsetek porodów przedwczesnych, poronień i małej masy urodzeniowej; jednak te zdarzenia niepożądane są również związane z czynna chorobą zapalną jelit.
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 przeprowadzano 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.

Płodność
Wyniki badań na zwierzętach nie wykazują wpływu na płodność samców i samic.
Zgłaszane były przypadki przemijającej oligospermii, patrz punkt 4.8.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, nudności, ból brzucha, ból głowy, wymioty oraz wysypka.
Sporadycznie mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości i gorączka polekowa. W związku z leczeniem mesalazyną występowały ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), zespół Stevensa i Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zaburzenia dotyczące krwi, takie jak zmiany morfologiczne krwi [niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, neutropenia, leukopenia (w tym granulocytopenia), pancytopenia, małopłytkowość i eozynofilia (jako część reakcji alergicznej)]	

For Internal Use - Internal

Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Neuropatia obwodowa	Idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (patrz punkt 4.4)
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, skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilia płucna, śródmiąższowa choroba płuc, naciek płucny, zapalenie płuc)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wzdęcie	Zwiększona aktywność amylazy, ostre zapalenie trzustki*	Pancolitis	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększone parametry cholestazy (np. fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy i bilirubiny) hepatotoksyczność (w tym zapalenie wątroby*, zastoinowe zapalenie wątroby, marskość, niewydolność wątroby)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (w tym pokrzywka, wysypka rumieniowa)	Nadwrażliwość na światło**	Łysienie przemijające, alergiczne zapalenie skóry	Zespół Stevensa i Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, ból stawów, zespół toczniopodobny (toczeń rumieniowaty układowy)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia czynności nerek (w tym ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek*, zespół nerczycowy, niewydolność nerek), odbarwienie moczu	Kamica układu moczowego***
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Oligospermia (przemijająca)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Gorączka polekowa	

(*) Mechanizm powodowanego przez mesalazynę zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia, zapalenia trzustki, zapalenia nerek i zapalenia wątroby jest nieznany, ale może mieć podłoże alergiczne.
(**) Nadwrażliwość na światło: Cięższe reakcje notowano u pacjentów z wcześniej występującymi schorzeniami skóry, takimi jak atopowe zapalenie skóry i wyprysk atopowy.
(***) Więcej informacji w punkcie 4.4

For Internal Use - Internal

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel: +48 22 49 21 301
Fax: +48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Doświadczenie u ludzi: Istnieje tylko ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Pentasa, które nie wskazuje na toksyczne działanie na nerki lub wątrobę. Ponieważ jednak Pentasa jest aminosalicylanem, mogą wystąpić objawy toksycznego działania salicylanu, takie jak zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, hiperwentylacja, obrzęk płuc, wymioty, odwodnienie i hipoglikemia. Objawy przedawkowania salicylanów są szczegółowo opisane w literaturze.

Istnieją doniesienia o pacjentach przyjmujących przez miesiąc dawki 8 g na dobę bez jakichkolwiek działań niepożądanych.

Nie ma specyficznej odtrutki, a leczenie przedawkowania jest objawowe i podtrzymujące. Leczenie w szpitalu obejmuje 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

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne
Mesalazyna jest czynnym metabolitem sulfasalazyny, która od wielu lat stosowana jest w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna. Wyniki badań klinicznych wskazują, że wartość lecznicza mesalazyny, zarówno po podaniu doustnym jak i doodbytniczym, wydaje się wynikać raczej z miejscowego działania na zmienione zapalnie tkanki niż z działania ogólnoustrojowego.
Istnieją informacje wskazujące, że nasilenie zmian zapalnych u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych mesalazyną pozostaje w odwrotnej korelacji do stężenia mesalazyny w śluzówce jelita.

U pacjentów z chorobą zapalną jelit w zmienionych zapalnie tkankach jelit stwierdza się zwiększoną migrację leukocytów, nieprawidłowe wytwarzanie cytokin, zwiększoną produkcję metabolitów kwasu arachidonowego, szczególnie leukotrienu B4 oraz zwiększone wytwarzanie wolnych rodników.
Mechanizm działania mesalazyny nie jest w pełni zrozumiały, jednakże wskazuje się na takie mechanizmy zachodzące w śluzówce jelita, jak aktywacja izoformy-γ receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PRAR- γ) i hamowanie czynnika jądrowego kappa B (NF-κB).

For Internal Use - Internal

Farmakologiczne działania mesalazyny *in vitro* i *in vivo* polegają na hamowaniu chemotaksji leukocytów, zmniejszeniu wytwarzania cytokin i leukotrienów oraz usuwaniu wolnych rodników. Nie wiadomo, który z tych mechanizmów, jeśli którykolwiek, ma dominujący wpływ na skuteczność kliniczną mesalazyny.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego istnieje nieco większe ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (CRC). Działania mesalazyny obserwowane w modelach eksperymentalnych i biopsjach pobranych od pacjentów wspierają rolę mesalazyny w zapobieganiu CRC w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, z desensytyzacją zarówno zależnych jak i niezależnych od zapalenia dróg sygnałów zaangażowanych w rozwój CRC powiązanego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
Jednak dane z metaanaliz, w tym populacji referencyjnych i niereferencyjnych, dostarczają niejednoznacznych informacji klinicznych co do korzystnego wpływu mesalazyny na ryzyko karcynogenezy zawiązane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Ogólne właściwości substancji czynnej
Rozmieszczenie i dostępność miejscowa:
Lecznicze działanie mesalazyny najprawdopodobniej zależy od miejscowego kontaktu substancji czynnej z chorobowo zmienionym miejscem błony śluzowej jelita.
Produkt leczniczy Pentasa tabletki o przedłużonym uwalnianiu składa się z mikrogranulek mesalazyny powleczonych etylocelulozą. Tabletki ulegają rozpadowi na mikrogranulki, które docierają do dwunastnicy w ciągu godziny po podaniu niezależnie od czasu spożycia pokarmu. Mesalazyna uwalnia się z powlekanych mikrogranulek w sposób ciągły na całej długości przewodu pokarmowego bez względu na pH treści jelitowej.

Wchłanianie
Na podstawie wyników badania moczu u zdrowych ochotników szacuje się, że biodostępność produktu leczniczego Pentasa po podaniu doustnym wynosi około 30%. Maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po 1-6 godzinach po podaniu. Schematy dawkowania jeden raz na dobę (1 × 4 g/dobę) i dwa razy na dobę (2 × 2 g/dobę) dają porównywalną ekspozycję ogólnoustrojową (AUC) w ciągu 24 godzin i wskazują na ciągłe uwalnianie mesalazyny z postaci farmaceutycznej w okresie leczenia. Stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągane po okresie 5 dni leczenia postaciami podawanymi doustnie.

	Pojedyncza dawka		**Stan stacjonarny**	
	C_{max} (ng/ml)	**AUC 0-24 (h × g/ml)**	**C_{max} (ng/ml)**	**AUC 0-24 (h × ng/ml)**
Mesalazyna				
2 g BID	5103,51	36,456	6803,70	57,519
4 g OD	8561,36	35,657	9742,51	50,742

Masa cząsteczkowa mesalazyny: 153,13 g/mol; acetylomesalazyny: 195,17 g/mol

Podanie doustne równocześnie z posiłkiem nie wpływa na pasaż i uwalnianie mesalazyny, natomiast może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na mesalazynę.

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

Metabolizm
Mesalazyna jest metabolizowana w błonie śluzowej jelita oraz układowo w wątrobie do N-acetylo-mesalazyny (acetylomesalazyny) głównie przez NAT-1.
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.
Wskaźnik metaboliczny acetylomesalazyny 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 wskazuje, że zależna od dawki acetylacja może być podporządkowana stopniowi nasycenia.

For Internal Use - Internal

Eliminacja
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. Jednak, z chwilą gdy postaci farmaceutycznej nie ma w przewodzie pokarmowym, eliminacja będzie naśladowała okres półtrwania w fazie wydalania po podaniu doustnym lub dożylnym niepowlekanej mesalazyny, który wynosi około 40 minut, a dla acetylomesalazyny około 70 minut.

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 po podaniu doustnym. U pacjentów z przyspieszonym pasażem jelitowym obserwowano wydalanie z moczem 20-25% dawki dobowej. Podobnie, obserwowano analogiczne 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. Dawki stosowane u szczurów i małp oraz stężenia w osoczu, przy których nie obserwowano żadnych działań niepożądanych (NOAELs), przekraczały dawki stosowane u ludzi o współczynnik 2-7,2.
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 lub klastogennego. Badania potencjału tumorogennego przeprowadzone na myszach i szczurach nie dostarczyły żadnych dowodów na zależne od mesalazyny zwiększenie częstości występowania guzów.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem mesalazyny w postaci doustnej nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność, przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród i rozwój pourodzeniowy.

Uznaje się, że mesalazyna przepisywana w dawkach do stosowania przez pacjentów nie stwarza zagrożenia dla środowiska naturalnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon
Etyloceluloza
Magnezu stearynian
Talk
Celuloza mikrokrystaliczna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

For Internal Use - Internal

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.
60 tabletek w 6 blistrach po 10 sztuk.

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

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20099

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maja 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08 czerwca 2026

For Internal Use - Internal