

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pentasa Slow release tablets 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 500 mg mesalazínu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Šedobiele až svetlohnedé škvrnité okrúhle tablety s deliacou ryhou, označené na jednej strane "PENTASA" a na druhej strane "500 mg".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba mierne až stredne závažnej ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ulcerózna kolitída

Akútne štádium:

Dospelí: Individuálne dávkovanie; až 4 g denne v rozdelených dávkach.

Udržiavacia liečba:

Dospelí: Individuálne dávkovanie; odporúčaná dávka 2 g jedenkrát denne.

Crohnova choroba

Akútne štádium:

Dospelí: Individuálne dávkovanie; až 4 g denne v rozdelených dávkach.

Udržiavacia liečba:

Dospelí: Individuálne dávkovanie; až 4 g denne v rozdelených dávkach.

Pediatrická populácia

Dostupné sú len obmedzené údaje o účinku u detí a dospievajúcich (6 – 18 rokov).

Ulcerózna kolitída

Akútne štádium:

Deti od veku 6 rokov a dospievajúci: Individuálne dávkovanie; počiatočná dávka 30 – 50 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Maximálna dávka: 75 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Celková dávka nemá prekročiť 4 g/deň (maximálna dávka pre dospelých).

Udržiavacia liečba:

Deti od veku 6 rokov a dospievajúci: Individuálne dávkovanie; počiatočná dávka 15 – 30 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Celková dávka nemá presiahnuť 2 g/deň (odporúčaná dávka pre dospelých).

Vo všeobecnosti sa odporúča deťom s hmotnosťou do 40 kg polovičná dávka pre dospelých a deťom s

hmotnosťou nad 40 kg normálna dávka pre dospelých.

Crohnova choroba

Akútne štádium:

Deti od veku 6 rokov a dospelavajúci: Individuálne dávkovanie; počiatočná dávka 30 – 50 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Maximálna dávka: 75 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Celková dávka nemá presiahnuť 4 g/deň (maximálna dávka pre dospelých).

Udržiavacia liečba:

Deti od veku 6 rokov a dospelavajúci: Individuálne dávkovanie; počiatočná dávka 15 – 30 mg/kg/deň v rozdelených dávkach. Celková dávka nemá presiahnuť 4 g/deň (odporúčaná dávka pre dospelých).

Vo všeobecnosti sa odporúča deťom s hmotnosťou do 40 kg polovičná dávka pre dospelých a deťom s hmotnosťou nad 40 kg normálna dávka pre dospelých.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, pozri časti 4.3 a 4.4.

Spôsob podávania

Tablety Pentasy 500 mg sa nesmú rozhrýzť. Na uľahčenie prehĺtania ich možno rozptýliť v 50 ml studenej vody, zamiešať a ihneď vypiť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné salicyláty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažné poškodenie pečene a/alebo obličiek.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Väčšina pacientov, u ktorých sa prejavuje neznášanlivosť alebo precitlivenosť na sulfasalazín, môže užívať Pentasu bez rizika vzniku podobných reakcií. Pri liečbe pacientov alergických na sulfasalazín sa však odporúča zvýšená opatrnosť (riziko alergie na salicyláty). V prípade akútnych intolerančných reakcií, ako sú kŕče v bruchu, akútna bolesť brucha, horúčka, silná bolesť hlavy a vyrážka, treba liečbu ihneď ukončiť.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou mesalazínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). Mesalazín je potrebné vysadiť pri prvom výskyte prejavov a príznakov závažných kožných reakcií, ako je kožná vyrážka, lézie na slizniciach alebo akýkoľvek iný prejav precitlivenosti.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pred liečbou a počas liečby, podľa uváženia ošetrojúceho lekára, treba stanoviť hodnoty pečenejých enzýmov, ako sú ALT alebo AST.

Porucha funkcie obličiek

Pacientom s poruchou funkcie obličiek sa používanie lieku neodporúča. Funkciu obličiek treba pravidelne kontrolovať (napr. hladinu kreatinínu v sére), predovšetkým v začiatkovej fáze liečby. Podľa uváženia ošetrojúceho lekára sa má pred liečbou a počas liečby urobiť vyšetrenie moču (diagnostickými prúžkami). Ak sa u pacienta objaví počas liečby Pentasou porucha renálnych funkcií, je nutné vylúčiť mesalazínom vyvolanú nefrotoxicitu. **Liečba mesalazínom sa má okamžite ukončiť, ak sa funkcia obličiek zhorší.** Pri súbežnom užívaní iných známych nefrotoxických látok sa má častejšie sledovať funkcia obličiek.

Pri užití mesalazínu boli hlásené prípady nefrolitiázy, vrátane obličkových kameňov so 100% obsahom mesalazínu. Počas liečby sa odporúča zabezpečiť dostatočný príjem tekutín.

Pri chorobách pľúc, najmä pri astme, je počas liečby potrebné pacientov dôsledne sledovať (pozri časť 4.8).

Zriedkavo boli hlásené kardiálne hypersenzitívne reakcie (myokarditída a perikarditída) spôsobené mesalazínom. Veľmi zriedkavo boli hlásené závažné poruchy v zložení krvi (krvná dyskrázia). Pred liečbou a počas liečby, podľa uváženia ošetrojúceho lekára, sa odporúča vyšetrenie krvi (diferenciálny krvný obraz). U osôb liečených azatioprínom, 6-merkaptopurínom alebo tioguanínom môže súbežná liečba mesalazínom zvyšovať riziko krvnej dyskrázie (pozri časť 4.5). Pri podozrení na tieto nežiaduce reakcie alebo pri ich potvrdení sa musí liečba okamžite ukončiť.

Idiopatická intrakraniálna hypertenzia

U pacientov liečených mesalazínom sa hlásila idiopatická intrakraniálna hypertenzia (*pseudotumor cerebri*). Pacienti majú byť upozornení na prejavy a príznaky idiopatickej intrakraniálnej hypertenzie vrátane závažnej alebo opakujúcej sa bolesti hlavy, porúch videnia alebo tinnitu. Ak sa vyskytne idiopatická intrakraniálna hypertenzia, má sa zväžiť ukončenie liečby mesalazínom.

Kontrolné vyšetrenia (pečeňové testy, kontrola funkcie obličiek, vyšetrenie krvi) sa odporúča vykonať 14 dní po začatí liečby, potom ešte dve alebo tri kontrolné vyšetrenia v 4 týždňových intervaloch. Ak sú nálezy normálne, ďalšie kontrolné vyšetrenia sa majú vykonať každé tri mesiace. V prípade, že sa vyskytnú ďalšie chorobné príznaky, kontrolné vyšetrenia je treba vykonať okamžite.

Mesalazín po kontakte s bieliacim prostriedkom obsahujúcim chlórnan sodný môže spôsobiť červenohnedé sfarbenie moču (napr. v toaletách čistených chlórnanom sodným nachádzajúcim sa v určitých bielizniach).

4.5 Liekové a iné interakcie

Niekoľko štúdií preukázalo zvýšený výskyt myelosupresívnych účinkov pri použití kombinovanej liečby Pentasy s azatioprínom, 6-merkaptopurínom alebo tioguanínom; aj keď sa zistilo, že k interakciám dochádza, ich mechanizmus nie je dosiaľ úplne objasnený. Preto sa odporúča pravidelné sledovanie bielych krviniek a následná úprava dávkovacieho režimu tiopurínov.

Mesalazín môže znížiť antikoagulačný účinok warfarínu, ale dôkaz o tejto interakcii nie je dostatočný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

V gravidite a počas laktácie treba Pentasu užívať opatrne a len v tých prípadoch, kedy podľa zhodnotenia lekára očakávaný prínos liečby prevyšuje jej potenciálne riziko. Aj samotné črevné zápalové ochorenie môže zvýšiť riziká ovplyvňujúce tehotenstvo.

Gravidita

O mesalazíne je známe, že prechádza placentárnou bariérou a jeho koncentrácia v pupočníkovej plazme je nižšia ako koncentrácia v materskej plazme. Metabolit mesalazínu, acetylmisalazín, sa nachádza

v obdobných koncentráciách v pupočníkovej a materskej plazme.

Štúdie na zvieratách s perorálnym mesalazínom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu, graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Neuskutočnili sa žiadne primerané a dobre kontrolované štúdie, ktoré by boli zamerané na podávanie Pentasy tehotným ženám. Limitované publikované údaje u žien užívajúcich mesalazín nepreukázali zvýšený celkový výskyt vrodených malformácií. Niektoré údaje poukazujú na zvýšený výskyt predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu a nízkej pôrodnej hmotnosti; no tieto nežiaduce účinky súvisia taktiež s aktívnym črevným zápalovým ochorením.

U novorodencov, ktorých matky boli liečené Pentasou, sa pozorovali poruchy krvi (pancytopénia, leukopénia, trombocytopénia a anémia).

Ojedinelý prípad zlyhania obličiek bol hlásený u novorodenca po dlhodobom užívaní vysokých dávok

mesalazínu (2 – 4 g perorálne) matkou počas tehotenstva.

Dojčenie

Mesalazín sa vylučuje do materského mlieka. Koncentrácia mesalazínu v materskom mlieku je nižšia ako v krvi matky, pričom koncentrácia jeho metabolitu, acetylmisalazínu, sa zdá byť rovnaká alebo vyššia. Doteraz je málo skúseností s perorálnym použitím mesalazínu u dojčiacich žien. Nevykonali sa žiadne kontrolované štúdie počas dojčenia. U dojčiat nemožno vylúčiť reakcie z precitlivenosti, ako je napríklad hnačka. Ak sa u dojčaťa objaví hnačka, dojčenie treba ukončiť.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázal vplyv mesalazínu na fertilitu samcov a samičiek.

Počas užívania mesalazínu bola veľmi zriedkavo hlásená oligospermia (reverzibilná), pozri časť 4.8.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pentasa Slow release tablets nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách boli najčastejšími nežiaducimi reakciami hnačka, nauzea, bolesti brucha, bolesti hlavy, vracanie a vyrážka.

Príležitostne sa môžu vyskytnúť hypersenzitívne reakcie a lieková horúčka. V súvislosti s liečbou mesalazínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (pozri časť 4.4).

Frekvencia nežiaducich účinkov z klinických štúdií a hlásení po uvedení lieku na trh:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému			zmeny krvného obrazu (anémia, aplastická anémia, agranulocytóza, neutropénia, leukopénia (vrátane granulocytopenie), pancytopenia, trombocytopenia a eozinofilia (ako súčasť alergickej reakcie)	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívna reakcia, anafylaktická reakcia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty	periférna neuropatia	idiopatická intrakraniálna hypertenzia (pozri časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		myokarditída* a perikarditída*		

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			alergické a fibrotické pľúcne reakcie (vrátane dyspnoe, kašľa, bronchospazmu, alergickej alveolitídy, pľúcnej eozinofílie, intersticiálnej choroby pľúc, pľúcnej infiltrácie, pneumonitídy)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, bolesti brucha, nauzea, vracanie, flatulencia	zvýšená amyláza, akútna pankreatitída*	pankolitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšené hladiny transamináz, zvýšené hodnoty parametrov cholestázy (napr. alkalické fosfatázy, gamaglutamyltransferázy a bilirubínu), hepatotoxicita (vrátane hepatitídy*, cholestatickej hepatitídy, cirhózy, zlyhania pečene)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (vrátane žihľavky a erytematóznej vyrážky)	fotosenzitivita**	alopécia (reverzibilná), alergická dermatitída, multiformný erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			myalgia, artralgia, syndróm podobný lupus erythematosus (systémový lupus erythematosus)	
Poruchy obličiek a močových ciest (***)			porucha renálnych funkcií (vrátane akútnej/chronickej intersticiálnej nefritídy*, nefrotického syndrómu, insuficiencie obličiek)	nefrolitiáza*** zmena farby moču***
Poruchy reprodukčného systému			oligospermia (reverzibilná)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			lieková horúčka	

* Mechanizmus mesalazínom vyvolanej myokarditídy, perikarditídy, pankreatitídy, nefritídy a hepatitídy nie je známy, môže však byť alergického pôvodu.

** Fotosenzitivita: U pacientov s existujúcimi ochoreniami kože, ako je atopická dermatitída a atopický ekzém, sú hlásené závažnejšie reakcie.

*** Pre ďalšie informácie pozri časť 4.4.

Je dôležité vedieť, že niektoré z týchto ochorení môžu súvisieť so samotným črevným zápalovým ochorením.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Akútna toxicita u zvierat: Jednorazová perorálna dávka mesalazínu až do 5 g/kg u prasiat a jednorazová intravenózna dávka 920 mg/kg u potkanov neboli letálne.

Akútna toxicita u človeka: K dispozícii sú len obmedzené klinické skúsenosti pri predávkovaní Pentasou, ktoré nepoukazujú na renálnu alebo hepatálnu toxicitu. Avšak, keďže Pentasa je aminosalicylát, môžu sa objaviť symptómy salicylátovej toxicity ako sú poruchy acidobázickej rovnováhy, hyperventilácia, pľúcny edém, vracanie, dehydratácia a hypoglykémia. Symptómy predávkovania salicylátmi sú dobre opísané v literatúre.

Hlásené boli prípady, kedy pacienti užívali dávky 8 g denne počas mesiaca bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov.

Neexistuje špecifické antidotum a liečba je symptomatická a podporná. Liečba v nemocnici zahŕňa dôsledné sledovanie renálnych funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroidná, črevné antiinfektíva a antiflogistika, črevné protizápalové liečivá, ATC kód: A07EC02

Mesalazín je aktívnou zložkou sulfasalazínu, ktorý sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby.

Výsledky klinických štúdií ukazujú, že podstatou terapeutického účinku mesalazínu, používaného perorálne a rektálne, je skôr jeho lokálne pôsobenie na zápalom postihnuté tkanivo čreva, než jeho systémové pôsobenie. Na základe dostupných informácií možno predpokladať, že závažnosť črevného zápalu u pacientov s ulceratívnou kolitídou, ktorí sa liečia mesalazínom, nepriamo úmerne koreluje so slizničnou koncentráciou mesalazínu.

U pacientov so zápalovým črevným ochorením dochádza v zápalom postihnutom tkanive čreva ku zvýšenej migrácii leukocytov, abnormálnej produkcii cytokínov, zvýšenej produkcii metabolitov kyseliny arachidonovej, predovšetkým leukotriénu B₄ a zvýšenej tvorbe voľných radikálov. Mechanizmus účinku mesalazínu nie je úplne objasnený, predpokladá sa zapojenie mechanizmov ako aktivácia γ -formy PPAR receptorov (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) a inhibícia jadrového faktora kappa B (NF- κ B) v črevnej sliznici. Mesalazín vykazuje *in vitro* a *in vivo* farmakologické účinky, ktoré vedú k inhibícii chemotaxie leukocytov, zníženiu produkcie cytokínov a leukotriénov a k odstráneniu voľných radikálov. V súčasnosti nie je známe, ktorý z týchto mechanizmov a či vôbec niektorý z nich, dominantným spôsobom ovplyvňuje klinickú účinnosť mesalazínu.

Pri ulceróznej kolitíde je zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu (*colorectal cancer*, CRC), najmä u pacientov, u ktorých je ochorenie rozsiahle, trvá dlhšie ako 8 rokov, majú CRC v rodinnej anamnéze v prvostupňovej línii alebo v prípade komorbidít s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou (PSC). Riziko CRC asociované s kolitídou sa odhaduje na 2 % pri desaťročnom trvaní choroby, 8 % po dvadsiatich rokoch a 18 % po tridsiatich rokoch trvania choroby.

Metaanalýzou 9 observačných štúdií (3 kohortové a 6 štúdií prípad-kontrola) s 334 prípadmi CRC a 140 prípadmi dysplázie u celkovo 1 932 pacientov s ulceróznou kolitídou, bolo zistené približne 50 % zníženie rizika CRC a tiež dysplázie/CRC u pacientov liečených mesalazínom. Zníženie rizika CRC

záviselo od dávky, ako ukázala metaanalýza štúdií so záznamom denných dávok a mesalazín mal chemopreventívny účinok pri dávke $\geq 1,2$ g/deň. Okrem toho chemopreventívny účinok súvisí s celoživotným užívaním dávky mesalazínu. Dodržiavanie liečby mesalazínom (compliance pacienta) znižuje riziko CRC.

Účinky mesalazínu pozorované v experimentálnych modeloch a biopsie pacientov svedčia o úlohe mesalazínu v prevencii CRC asociovaného s kolitídou, potlačením obidvoch zápalovo závislých a zápalovo nezávislých signalizačných ciest podieľajúcich sa na rozvoji CRC asociovaného s kolitídou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Terapeutická aktivita mesalazínu závisí s najväčšou pravdepodobnosťou od lokálneho kontaktu lieku s postihnutou oblasťou črevnej sliznice.

Pentasa tablety s predĺženým uvoľňovaním sa skladajú z mikrogranúl mesalazínu potiahnutých etylcelulózou. Tableta sa po užití rozpadá na potiahnuté mikrogranuly, ktoré sa dostávajú do duodena do jednej hodiny po užití, nezávisle od súbežného požitia jedla. Mesalazín sa plynulo uvoľňuje z potiahnutých mikrogranúl po celý čas prechodu tráviacim traktom nezávisle od pH jednotlivých črevných úsekov.

Absorpcia

Biodostupnosť Pentasy po perorálnom užití sa podľa údajov o obsahu v moči zdravých dobrovoľníkov odhaduje na približne 30 %. Maximálne plazmatické koncentrácie možno pozorovať 1 – 6 hodín po užití dávky. Užitie mesalazínu jedenkrát denne (1 x 4 g/deň) a dvakrát denne (2 x 2 g/deň) vedie k porovnateľnej systémovej expozícii (AUC) počas 24 hodín a svedčí o plynulom uvoľňovaní mesalazínu z liekovej formy počas doby liečby. Rovnovážny stav po perorálnom podaní sa dosiahne po 5 dňoch liečby.

Jednorazová dávka	Rovnovážny stav			
	C _{max} (ng/ml)	AUC 0-24 (h·ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	AUC 0-24 (h·ng/ml)
mesalazín				
2 g (2 x denne)	5 103,51	36 456	6 803,70	57 519
4 g (1 x denne)	8 561,36	35 657	9 742,51	50 742

Molekulová hmotnosť mesalazínu: 153,13 g/mol; acetylmisalazínu: 195,17 g/mol

Prechod gastrointestinálnym traktom a uvoľňovanie mesalazínu po perorálnom podaní sú nezávislé od súbežného podania jedla, zatiaľ čo systémovej expozícia môže byť zvýšená.

Distribúcia

Na bielkoviny v plazme sa viaže asi 50 % mesalazínu a 80 % acetylmisalazínu.

Biotransformácia

Misalazín sa metabolizuje tak presystémovo v sliznici čreva, ako aj systémovo v pečeni na N-acetylmisalazín (acetylmisalazín) predovšetkým prostredníctvom N-acetyltransferázy 1 (NAT-1).

Čiastočne prebieha acetylácia aj pôsobením baktérií hrubého čreva. Acetylácia sa zdá byť nezávislou od fenotypu pacienta ako acetylátora.

Metabolický pomer acetylmisalazínu k misalazínu v plazme po perorálnom podaní sa pohybuje od 3,5 pri dávkovaní 3-krát 500 mg denne po 1,3 pri dávkovaní 3-krát 2 g denne, čo ukazuje na saturateľnú, od dávky závislú acetyláciu.

Eliminácia

Misalazín a acetylmisalazín sa vylučujú močom a stolicou. V moči sa vylučuje hlavne

acetylmisalazín.

Misalazín sa uvoľňuje z Pentasy kontinuálne počas tranzitu tráviacim traktom, a preto nie je možné určiť polčas eliminácie po perorálnom podaní. Avšak keď sa liek už nenachádza v gastrointestinálnom trakte, eliminácia sa bude odvíjať od plazmatického polčasu nepotiahnutého misalazínu po perorálnom alebo i.v. podaní, čo je približne 40 minút pre misalazín a približne 70 minút pre acetylmisalazín.

Patofyziologické zmeny ako sú hnačka a zvýšená črevná acidita, ktoré sa pozorovali v priebehu aktívnej fázy zápalového črevného ochorenia, majú len minimálny vplyv na prechod misalazínu do črevnej sliznice po perorálnom podaní. U subjektov so zrýchlenou črevnou pasážou sa vylúčilo močom iba 20–25 % dennej dávky. Súčasne sa pozorovalo zodpovedajúce zvýšenie vylučovania stolice.

U pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek môže výsledné zníženie rýchlosti eliminácie a zvýšenie systémovej koncentrácie misalazínu viesť k zvýšenému riziku nefrotoxických nežiaducich reakcií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxické účinky na obličky boli dokázané u všetkých živočíšnych druhov. Dávky a plazmatické koncentrácie u potkanov a opíc, pri ktorých neboli pozorované toxické účinky (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*), boli 2 až 7,2 násobne vyššie ako dávky používané u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne významné toxické účinky na tráviaci trakt, pečeň alebo krvotvorbu.

In vitro a *in vivo* štúdie nepreukázali žiadne mutagénne alebo klastogénne účinky. Štúdie karcinogenity na myšiach a potkanoch nepreukázali zvýšený výskyt nádorov súvisiacich s užívaním lieku.

Štúdie na zvieratách s perorálnym misalazínom nepreukázali priamy alebo nepriamy škodlivý účinok na fertilitu, graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Misalazín nepredstavuje riziko pre životné prostredie v dávkach predpísaných na užitie pacientom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

povidón
etylcelulóza
stearát horečnatý
mastenec
mikrokryštalická celulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dvojitý hliníkový blister, každý s obsahom 10 tabliet.

Veľkosť balenia:

100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním (10 blistrov x 10 tabliet)

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ferring-Léčiva, a.s.
K Rybníku 475
252 42 Jesenice u Prahy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0426/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. augusta 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026