



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levél cím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Pentasa

4 g retard granulátum

(meszalazin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Kelt: 2017. június 14.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	
IV.3 Farmakodinámia	
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	17
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	18
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	19
V.2 Osztályozás	19
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	19
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Pentasa 4 g retard granulátum gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.

A készítmény hatóanyaga a meszalazin, 4000 mg tasakonként.

Egyéb összetevők: etilcellulóz, povidon.

Szürkésfehér vagy halvány barnás-fehér, henger alakú granulátum poliészter/Al/LDPE tasakban, dobozban.

A Pentasa retard (elhúzódó hatóanyag-leadású) granulátum a bélrendszer meghatározott típusú krónikus gyulladásos megbetegedései (mint pl. a fekélyes vastagbélgyulladás, Crohn betegség) heveny fellobbanásának kezelésére és a visszaesés megelőzésére szolgáló készítmény.

Az elhúzódó hatóanyag-leadás azt jelenti, hogy a hatóanyag lassabban szabadul fel a granulátumból. Így kiegyenlítettebb, tartósabb gyógyszerhatás érhető el.

A fekélyes vastagbélgyulladás a bélfal ismeretlen eredetű, idült gyulladása.

A Crohn betegség a bélfal ismeretlen eredetű, idült gyulladása. Ez a gyulladás a bélfal teljes vastagságára, annak minden rétegére kiterjed. Az emésztőrendszer bármely szakaszán kialakulhat. A betegség oka ismeretlen.

Tudnivalók a Pentasa 4 g retard granulátum szedése előtt

Ne szedje a Pentasa 4 g retard granulátumot, aki

- allergiás a meszalazinra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- allergiás egyéb szalicilátokra, pl. acetilszalicilsav-tartalmú gyógyszerekre,
- súlyos máj- és vesebetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pentasa 4 g retard granulátum szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- aki allergiás a szulfaszalazinra (szalicilát-allergia veszélye),
- akinek korábban volt vagy jelenleg is máj- vagy vesebetegsége van,

- aki hajlamos a vérzékenységre,
- aki olyan gyógyszereket szed, amelyek a vese működését befolyásolják, pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), mint pl. az acetilszalicilsav-tartalmú gyógyszerek,
- aki peptikus fekélyben (a gyomor-bélrendszer fekélyes betegsége) szenved, mert állapota fokozott figyelmet igényel,
- akinek tüdőbetegsége van, különösképpen, ha asztmája van,

- ha azatioprin-kezelésben részesül (szervátültetés után vagy úgynevezett autoimmun betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- aki 6-merkaptopurin- vagy tioguanin-kezelésben részesül (fehérvérűség kezelésre alkalmazott gyógyszer),
- aki véralvadásgátló kezelésben részesül (trombózis kezelésében és a vér hígítására alkalmazott gyógyszer),
- hirtelen kialakuló hasi görcsök, hasi fájdalom, láz, súlyos fejfájás és kiütés esetén. Ilyen esetekben azonnal hagyja abba a Pentasa 4 g retard granulátum alkalmazását.

Amíg a beteg ezt a gyógyszert alkalmazza, kezelőorvosa, különösen a kezelés kezdetén, rendszeres vér- és vizeletvizsgálatot rendel el, hogy veseműködését ellenőrizze. A laboratóriumi ellenőrző vizsgálatokon az orvos által előírt időközönként meg kell jelenni.

Gyermekek

A meszalazin hatásossága és a biztonságossága 6 éves kor alatti gyermekeknél nem igazolt.

Egyéb gyógyszerek és a Pentasa 4 g retard granulátum

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről, különösen, ha a beteg az alább felsorolt gyógyszerek közül bármelyiket szedi, mivel ezek hatása megváltozhat:

- azatioprin-, 6-merkaptopurin- vagy tioguanin-tartalmú készítmények,
- warfarin (véralvadásgátló készítmény).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az aktív gyulladáshoz vezető bélbetegség, mint alapbetegség, maga is növelheti a terhességi rendellenességek veszélyét.

Korlátozott számú adat áll rendelkezésre a meszalazin terhességben történő alkalmazásáról. A Pentasa 4 g retard granulátum terhesség alatt csak egyedi orvosi elbírálás alapján alkalmazható.

Néhány adat a koraszülések, a halvaszületések arányának növekedését, valamint az alacsony születési testtömeg előfordulásának növekedését mutatja; ezek a terhességi rendellenességek azonban magával az aktív gyulladáshoz vezető bélbetegséggel is összefüggésbe hozhatók.

Beszámoltak az újszülött vérképzési-, illetve veserendellenességéről olyan anya esetén, aki terhessége alatt meszalazin-kezelést kapott.

Korlátozott számú adat áll rendelkezésre a meszalazin szoptatás idején történő alkalmazásáról. A Pentasa 4 g retard granulátum szoptatás ideje alatt csak egyedi orvosi elbírálás alapján alkalmazható.

A meszalazin kiválasztódik az anyatejbe.

Az újszülöttnél szoptatás után allergiás reakció fejlődhet ki, pl. hasmenés. Aki szoptat és a csecsemőnél hasmenést tapasztal, hagyja abba a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket valószínűleg nem befolyásolja.

Hogyan kell szedni a Pentasa 4 g retard granulátumot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően kell alkalmazni. Az adagolás egyénre szabott, és a betegség lefolyásától függ.

Ha az orvos másképpen nem rendeli, a készítmény ajánlott adagja:

Felnőttek:

Fekélyes vastagbélgyulladás heveny szakában legfeljebb 4 g meszalazin naponta egyszer vagy két adagra elosztva.

Fekélyes vastagbélgyulladás fenntartó kezelésében 2 g meszalazin. naponta egyszer. Az adagot naponta több részre elosztva is be lehet venni.

Crohn betegség heveny szakában legfeljebb 4 g meszalazin naponta 2-3 részre elosztva.

Crohn betegség fenntartó kezelésében legfeljebb 4 g meszalazin naponta több részre elosztva.

Betegsége fenntartó kezelésére kezelőorvosa a Pentasa granulátum más hatáserősségét (2 g) vagy a Pentasa készítmény más, szájon át alkalmazott gyógyszerformáját (retard tabletta) is elrendelheti.

Alkalmazása gyermekeknél

6 éves vagy ennél idősebb gyermekek és serdülők: a gyermekadagot a kezelőorvos állapítja meg, és az adag a gyermek testtömegének függvényében kerül kiszámolásra.

A betegség heveny szakaszában a maximális dózis 75 mg/testtömeg-kilogramm/nap, amelyet több részre elosztva kell beadni.

A napi teljes dózis nem haladhatja meg a 4 g/nap-ot (a maximális felnőtt dózist).

A fenntartó kezelés során az adag nem haladhatja meg a 2 g/nap-ot.

Általában gyermekek esetén 40 kg testtömeg és ez alatt a felnőtt adag fele, míg 40 kg testtömeg felett a felnőtt adag adható. Gyermekek kezelésére a kezelőorvos a Pentasa készítmény szájon át alkalmazható más gyógyszerformáját is rendelheti.

Az alkalmazás módja

A granulátumot szétrágás nélkül, lehetőleg étkezés közben, sok folyadékkal kell bevenni.

A granulátumot a nyelvre kell önteni, és sok vízzel vagy gyümölcslével kell lenyelni. A tasak tartalmát egyszerre kell bevenni.

A kezelés időtartama

A kezelés időtartama a betegség lefolyásához igazodik. Tartós kezelésre alkalmas.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Pentasa 4 g retard granulátumot vett be?

Tájékoztassa kezelőorvosát.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Pentasa 4 g retard granulátumot?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Tájékoztassa kezelőorvosát.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes esetekben a szalicilsav és származékai adagtól független túlérzékenységi reakciókat válthatnak ki, mint bőrkiütés (allergiás kiütések), allergiás tüdőreakció (hörgőgörcs). Ilyenkor a kezelést félbe kell szakítani és azonnal orvoshoz kell fordulni.

További ismert mellékhatások a következők.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés,
- hasi fájdalom,
- hányinger,
- hányás,
- bélgázképződés,
- fejfájás,
- allergiás bőrkiütések (pl. csalánkiütés, bőrpírral járó kiütések).

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szív különböző területein jelentkező gyulladások (szívizomgyulladás, szívburokgyulladás), amely légszomjat, mellkasi fájdalmat és szívdobogásérzést (gyors vagy szabálytalan szívdobogás) okozhatnak,
- akut hasnyálmirigy-gyulladás (a tünetek hát- és gyomorfájás),
- a vér amidáztartalmának emelkedése (laboratóriumi vizsgálattal mutatható ki),
- szédülés.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérszegénység és más vérkép-rendellenesség (bizonyos vörsejtek számának csökkenése, amely váratlanul vérzést okozhat, bevérzés, láz vagy torokgyulladás),
- májproblémák (a tünetek lehetnek sárgaság [a bőr és a szemek sárgás elszíneződése], májkárosodás (májgyulladás, májcirrózis, májelégtelenség),
- vesebetegségek (a tünetek lehetnek vér megjelenése a vizeletben, és/vagy folyadék felhalmozódása a szervezetben [ödéma], vesegyulladás, nefrózis, veseelégtelenség),
- a környéki idegrendszer betegsége, amelynek tünetei lehetnek a kezek és lábak bizsergése, zsibbadás,
- allergiás és fibrotikus tüdőreakció, a tüdő szövetének károsodása (a tünetek lehetnek köhögés, hörgőgörcs, mellkasi diszkomfortérzés, légzőszervi fájdalomérzet, légzési nehézség, véres és/vagy túlzott váladékképződés,
- átmeneti hajhullás,
- izom- vagy ízületi fájdalom, lupusz eritematózus-szerű tünetek (különböző szerveket megtámadó, gyakran bőrjelenségekkel járó betegség),
- vizelet elszíneződése,
- a normálnál kevesebb spermium az ondóban (ez a folyamat visszafordítható),
- a vastagbél teljes hosszának gyulladása (pankolitisz),
- túlérzékenységi reakció (allergiás bőrkiütés, anafilaxiás reakció, ún. DRESS tünetegyüttes, amely bizonyos vörsejtek számának növekedését és a szervezet egészében jelentkező tüneteket jelent, hólyagos kiütések, Stevens-Johnson szindróma, amely hólyagos nyálkahártya elváltozásokkal, valamint foltos kiütéses bőrelváltozással és általános tünetekkel, mint láz, fejfájás, köhögés jár,
- gyógyszerláz.

Hogyan kell a Pentasa 4 g retard granulátumot tárolni?

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Pentasa 4 g retard granulátum forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. augusztus 3-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Pentasa 4 g retard granulátum gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdése alapján nemzeti eljárásban, önálló teljes beadványú készítményként került kiadásra.

A készítmény hatóanyaga a meszalazin.

Az engedély egyben családbővítésnek is minősül. A Magyarországon eddig forgalomba hozatali engedélyt kapott Pentasa készítmények:

- 500 mg retard tabletta (1995),
- 1 g végbélkúp (1995),
- 1 g végbélsuszpenzió (2000),
- 2 g retard granulátum (2005),
- 1 g retard granulátum (2009),
- 1 g retard tabletta (2010).

A Pentasa 4 g retard granulátumnak ugyanaz a hatóanyaga, gyógyszerformája, indikációja, adagolás módja, mint a már engedélyezett 1 és 2 g retard granulátumnak, így bioegyenértékűségi vizsgálat sem volt szükséges. Az adagolási utasítás szerint a beteg eddig is kaphatott 4 g meszalazint naponta, gyógyszer, illetve két vagy több részre elosztva.

A beteg számára előnyösebb 4 g retard granulátummal egy klinikai vizsgálatot végeztek.

A Pentasa 4 g retard granulátum indikációja: enyhe vagy középsúlyos colitis ulcerosa (colitis, proctosigmoiditis, proctitis) akut fellobbanásának (schub) kezelése, ill. a recidiva megelőzése. Aktív morbus Crohn tüneti kezelése.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

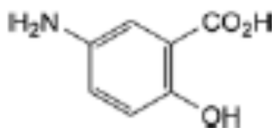
A Pentasa 4 g retard granulátum gyógyszerkészítmény meszalazint tartalmaz hatóanyagként. A kérelem alapja önálló, ismert hatóanyaggal, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

II.2 Hatóanyag

A meszalazin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): meszalazin

Kémiai név: 5-amino-2-hidroxibenzoésav



A meszalazin csaknem fehér vagy világosszürke vagy világos rózsaszínű por, illetve kristályok; vízben alig oldódik; etanolban (96%) gyakorlatilag nem oldódik. Híg alkáli lúgok és hígított sósav oldják. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfíára nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és újra-vizsgálati időre.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a hatóanyag csekély oldhatósága miatt a részecskeméret-eloszlásra is megállapított követelményt.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újvizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: szürkésfehér vagy halvány barnás-fehér, hengeres alakú granulátum.

Csomagolása: poliészter/Al/LDPE tasak

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a Pentasa 500 mg retard tabletta készítményhez alapvetően hasonló, de magasabb hatóanyag-tartalmú készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény etilcellulózt és povidont tartalmaz segédanyagként. A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeknek.

Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a Pentasa család már forgalomban lévő termékeivel (retard tabletta, retard granulátum) való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülménye: a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Pentasa 4 g retard granulátum minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratidő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedély kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány jogalapja: önálló, teljes, családbővítés céljából.

A meszalazin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek. A nem-klinikai összefoglalót megfelelő minősítéssel rendelkező szakértő írta, az összefoglaló elfogadható.

III.2 Farmakológia

A meszalazin farmakológiája jól ismert. Nem-klinikai vizsgálatokra gyógyszer családbővítés esetében nincs szükség, az irodalmi áttekintés elegendő.

A meszalazin a szulfaszalazin aktív komponense, amelyet colitis ulcerosa és Crohn betegség hosszú távú kezelésre alkalmaznak.

A meszalazin terápiás értéke inkább a gyulladással szemben kifejtett lokális hatásának tulajdonítható, mint szisztémás hatásának. Vannak olyan információk, amelyek feltételezik, hogy a meszalazinnal kezelt vastagbélgyulladásban szenvedő betegek esetén a gyulladás súlyossága fordítottan arányos a nyálkahártya meszalazin-koncentrációjával.

A megnövekedett leukocita-kiáramlás, a rendellenes citokin-termelés, az arachidonsav metabolitjainak – különösen a leukotrin B₄-nek – a megnövekedett termelődése, és a gyulladással szemben a szabad gyökök megemelkedett kialakulása valamennyi tapasztalható a gyulladással szemben szenvedő betegeknek. A meszalazin hatásmechanizmusa teljes mértékben nem feltárt, jöhet az elv, amelynek alapján a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma formájának (PPAR- γ) aktiválása és a nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B) bélnyálkahártyában való gátlása megtörténik, feltételezhető.

A meszalazinnak *in vitro* és *in vivo* körülmények között is olyan farmakológiai hatása van, amely gátolja a leukocita-kiáramlást, csökkenti a citokin- és leukotrin-termelődést, és megszünteti a szabad gyököket. Jelenleg nem ismert, hogy e mechanizmusok melyike játszik meghatározó szerepet a meszalazin klinikai hatásosságában.

Colitis ulcerosában a vastagbél daganatok kialakulásának veszélye enyhén emelkedett. A meszalazin kísérleti modellekben megfigyelt hatása, és a betegeken elvégzett biopsziák alátámasztják a meszalazin szerepét a colitisszel összefüggésben kialakuló colorectalis carcinoma (CRC) megelőzésében, mind a gyulladással összefüggő, mind pedig a gyulladással össze nem függő azon jellemző folyamatnak a down regulációjával, amely szerepet játszik a colitisszel összefüggésben lévő CRC kialakulásában.

III.3 Farmakokinetika

A meszalazin farmakokinetikája jól ismert. Nem-klinikai vizsgálatokra gyógyszer-család-bővítés esetében nincs szükség, az irodalmi áttekintés elegendő.

A meszalazin terápiás hatása leginkább attól függ, hogy mennyire érintkezik a beteg bél nyálkahártyájával.

A Pentasa retard granulátum etilcellulózzal bevont mikrokapszulázott meszalazint tartalmaz, amelyek a táplálkozástól függetlenül megjelennek a duodenumban. A meszalazin az egész béltraktusban pH-tól függetlenül folyamatosan szabadul fel a mikrokapszulákból.

Per os adagolás esetén a meszalazin gyomor-bélrendszerben történő továbbhaladása és felszabadulása független az elfogyasztott tápláléktól, ugyanakkor a szisztémás expozíció növekedhet.

A meszalazin szisztémásan a májban és nem szisztémásan a nyálkahártyában főként a NAT-1 közreműködésével N-acetil-meszalazinná alakul, ez a metabolit mind terápiás szempontból, mind toxikológiailag inaktív.

Valamennyi acetilálás a vastagbél-baktériumok által is végbemegy.

Mindkét anyag kiürülése a vizelettel és a széklettel történik.

III.4 Toxikológia

A hatóanyaggal végzett új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület, ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

Irodalmi adatok szerint vesekárosodás minden vizsgált fajon kimutatható volt. Patkányok és majmok esetén a dózisek és a plazmakoncentráció értékei a NOAEL-nél, 2-7,2-szeresével meghaladták az emberen alkalmazott dózist és plazmakoncentrációt.

Állatokon jelentős gyomor-bélrendszeri, máj- vagy vérképzőrendszeri toxicitást nem figyeltek meg.

Sem *in vitro* sem *in vivo* tesztekben a meszalazin nem mutagén, és nem mutatott rákkeltő hatást sem. A tumorkeltő hatás vizsgálatára patkányon elvégzett vizsgálatok nem mutattak bizonyosságot a hatóanyaggal összefüggésbe hozható tumor-előfordulás emelkedésére.

Orálisan adagolt meszalazinnal végzett állatkísérletek nem utalnak arra, hogy a meszalazinnak közvetlen vagy közvetett hatása lenne a terhességre, a magzati fejlődésre, a szülésre vagy a születés utáni fejlődésre.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Gyógyszercsalád-bővítés esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a meszalazin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Pentasa 4 g retard granulátum készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A meszalazin bélre ható gyulladásgátló, a szulfaszalazin aktív komponense, amelyet colitis ulcerosa és Crohn betegség hosszú távú kezelésre alkalmaznak.

A beadvány klinikai része a “patient convenience” célját szolgáló 4 g retard granulátummal végzett klinikai vizsgálatra és irodalmi összefoglalókra szorítkozik.

IV.2 Farmakokinetika

A meszalazin terápiás hatása leginkább attól függ, hogy mennyire érintkezik a beteg bél nyálkahártyájával.

A Pentasa retard granulátum etilcellulózzal bevont mikrokapszulázott meszalazint tartalmaz. A granulátum bevétele, illetve a tablettá bevétele és szétesése után a meszalazin az egész béltraktusban, pH-tól függetlenül folyamatosan szabadul fel a mikrokapszulákból.

A mikrokapszulák a táplálkozástól függetlenül beadás után egy órával megjelennek a duodenumban. A vékonybélben történő áthaladás egészségesekben átlagosan 3-4 óra.

A meszalazin kiürülése a vizelettel és a széklettel történik.

A Pentasa 4 g retard granulátumnak ugyanaz a hatóanyaga, gyógyszerformája, indikációja, adagolás módja, mint a már engedélyezett 1 és 2 g retard granulátumnak, így bioegyenértékűségi vizsgálat nem szükséges.

IV.3 Farmakodinámia

A meszalazin hatásmechanizmusa ismert, a hatásmechanizmussal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Gyógyszercsalád-bővítés esetében erre nincs szükség.

A meszalazin a szulfaszalazin aktív komponense, amelyet colitis ulcerosa és Crohn betegség hosszú távú kezelésre alkalmaznak.

A meszalazin terápiás értéke inkább a gyulladással bél szöveteire kifejtett lokális hatásának tulajdonítható, mint szisztémás hatásának.

A megnövekedett leucocytá kiáramlás, a rendellenes cytokin termelés, az arachidonsav metabolitjainak – különösen a leukotrin B₄-nek – a megnövekedett termelődése, és a gyulladással bél szöveteiben a szabad gyökök megemelkedett kialakulása valamennyi tapasztalható a gyulladással bélbetegségben szenvedő betegeknél.

IV.4 Klinikai hatásosság

A “patient convenience” célját szolgáló 4 g retard granulátummal egy klinikai vizsgálatot végeztek.

A randomizált, multicentrikus, aktív kontroll, vizsgáló-vakosított klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a Pentasa 4 g retard granulátum egyszeri bevétellel non-inferior a két részre elosztott 2-2 g retard granulátum bevétellel szemben a remisszió elérésében colitis ulcerosa enyhe vagy közepes súlyos eseteiben 8 hetes kezelés után és egyformán biztonságos.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A klinikai vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett.

A meszalachin mellékhatásprofilja jól ismert. Gyógyszercsalád-bővítés esetén új biztonsági kockázat nem valószínű.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	<ul style="list-style-type: none">- vesekárosodás,- májkárosodás,- reverzibilis szívizomgyulladás/szívburokgyulladás,- akut hasnyálmirigy-gyulladás,- légzési rendellenességek,- vér dyscrasia.
Fontos lehetséges kockázatok	nincs.
Hányzó információ	nincs.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia-tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése, és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek

a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban található.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

Jelenleg a meszalazin-tartalmú készítményekre a jogosultaknak teljes, önálló beadvány esetén be kell nyújtani jelentést.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A meszalazin jól ismert hatóanyag, gyógyszer család-bővítés esetében nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése.

A "patient convenience" célját szolgáló 4 g retard granulátummal végzett vizsgálat bizonyította, hogy a napi 4 g egyszerre történő bevétel non-inferior a két részre osztott bevétel hatásosságához viszonyítva.

A Pentasa 4 g retard granulátumnak ugyanaz a hatóanyaga, gyógyszerformája, indikációja, adagolás módja, mint a már engedélyezett 1 és 2 g retard granulátumnak, így további vizsgálat elvégzése nem szükséges.

Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a meszalazin gyógyszer család-bővítő készítménye. A kért javallat: enyhe vagy közepes súlyos colitis ulcerosa (colitis, proctosigmoiditis, proctitis) akut fellobbanásának (schub) kezelése, ill. a recidiva megelőzése. Aktív morbus Crohn tüneti kezelése.

A 4 g retard granulátummal végzett vizsgálat bizonyította, hogy a napi 4 g egyszerre történő bevétele non-inferior a két részre osztott bevétel hatásosságához viszonyítva.

A Pentasa 4 g retard granulátumnak ugyanaz a hatóanyaga, gyógyszerformája, indikációja, adagolás módja, mint a már engedélyezett 1 és 2 g retard granulátumnak, így további klinikai vizsgálat nem volt szükséges. Az adagolási utasítás szerint a beteg eddig is kaphatott 4 g meszalazint naponta, egyszer, illetve két vagy több részre elosztva.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A meszalazinra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám OGYÉI/	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva:
Type II. C.1.4 Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató módosítása, új adatok és a QRD-templát alapján	47094-47096-1/2015	igen	2015. december 10.	2016. január 8.	engedélyezve	nem