

本藥須由醫師處方使用

頗得斯安 持續性藥效顆粒劑 1g PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 1g

衛署藥輸字第024961號

頗得斯安 持續性藥效顆粒劑 2g PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 2g

衛署藥輸字第024962號

【**成分**】

頗得斯安 持續性藥效顆粒劑**1g**：每小包持續性藥效顆粒含主成分Mesalazine 1公克。

頗得斯安 持續性藥效顆粒劑**2g**：每小包持續性藥效顆粒含主成分Mesalazine 2公克。詳細賦形劑，請見“賦形劑”。

【**劑型**】

顆粒劑

外觀：灰白色到淡棕白色顆粒。

【**適應症**】

潰瘍性結腸炎。

【**用法用量**】

用量

疾病發作期治療劑量：

成人：依據患者狀況給予個別的劑量。劑量可達每日給予4 g mesalazine，一次或分次給予。

平穩期維持治療劑量：

成人：依據患者狀況給予個別的劑量。建議劑量為 2 g mesalazine一天一次。亦可分次給予。

兒童族群：

兒童(年齡介於6-18歲)之使用經驗有限。

疾病發作期治療劑量：

6歲以上兒童：依據患者狀況給予個別的劑量。初始劑量由每日每公斤體重給予 30 mg-50 mg，分次給予。最大劑量：每日每公斤體重給予75 mg，分次給予。每日總劑量不應超過4 g (成人每日治療最大劑量)。

平穩期維持治療劑量：

6歲以上兒童：依據患者狀況給予個別的劑量，初始劑量由每日每公斤體重給予 15-30 mg，分次給予。每日最大劑量不應超過 2 g (成人建議劑量)。

一般體重小於40 kg之兒童建議使用劑量為成人劑量的一半；體重大於40 kg之兒童建議使用劑量與成人使用劑量相同。

服用指示：

- PENTASA® Sachet 不可咀嚼。
- 應直接將小包內的顆粒劑倒在舌頭上。
- 用水或果汁吞服。

【**禁忌**】

PENTASA® Sachet 不可用於下列患者，

(1) 對mesalazine、藥品中任何賦形劑或salicylates過敏者。

(2) 有嚴重肝或腎功能不全患者。

【**警語及注意事項**】

大部分對sulphasalazine有不耐症或過敏的患者使用PENTASA®不會產生相似副作用的風險。然而，對sulphasalazine過敏的患者(對salicylates有過敏的風險)建議要小心使用本品。當出現急性不耐症如腹絞痛、急性腹痛、發燒、劇烈頭痛及皮疹時，應立即停止治療。

對肝功能不全的患者建議要小心使用。根據醫師的評估在治療前和治療中須對肝功能指數如ALT或AST做評估。

有腎功能不全的患者，不建議使用本品。應定期檢測腎功能(例如血清肌酸酐)，特別是治療初期。醫師須針對患者在治療前及治療中之尿液狀態(尿液測量試紙)進行評估。在治療期間，若病患出現腎功能異常時，應懷疑可能是mesalazine引起之腎毒性造成。如果同時使用其它具腎毒性的藥物，需增加腎功能檢測的頻率。

有肺功能損傷的患者，尤其是氣喘患者，在治療期間須要非常小心的監測。

由mesalazine引起的心臟過敏反應(心肌炎和心包膜炎)的報告非常罕見。使用mesalazine出現的嚴重血液疾病的報告亦非常罕見。根據醫師的評估，建議在治療前及治療中作不同的血球計數的血液檢測。如標示在"藥物交互作用"一節，在接受azathioprine、6-mercaptopurine或thioquanine治療的病人，併用mesalazine治療可能增加血液疾病的危險性。如果發生疑似或已證實的上述不良反應必須停止以本品治療。

建議在併用治療後持續追蹤治療反應14天，之後以4週作為一個循環，追蹤2至3次。若一切正常，則改為每3個月追蹤一次。若出現其他症狀，則應立即採取進一步的臨床評估。

【**藥物交互作用**】

在一些試驗中顯示合併使用PENTASA®和azathioprine或6-mercaptopurine或thioquanine會有較高頻率產生骨髓抑制作用，無法排除存在藥物交互作用的可能，但是這個交互作用的機轉尚未完全建立。建議定期監測白血球，同時thiopurines的使用劑量需要調整。

曾有報導指出，mesalazine可能降低warfarin抗凝血之功能，但目前證據尚不充足。

【**生殖、懷孕、哺乳**】

PENTASA®在使用於孕婦及哺乳時應小心使用，只有在醫師評估潛在益處大於可能的危險性時方可使用。

懷孕

懷孕分級：B

Mesalazine可以通過胎盤屏障，其在臍帶的濃度比母體血液的濃度低。代謝物acetyl-mesalazine在臍帶中的濃度與母體相似。口服mesalazine的動物試驗並無顯示對懷孕、胚胎發育、分娩或產後發育有直接或間接的傷害。目前尚無懷孕婦女服用PENTASA®之適當且控制良好之研究。有限的數據指出mesalazine不會增加胎兒先天性畸形的機率。雖曾有一些數據顯示早產、死產及新生兒出生體重較低的比例增加；但是，這些副作用結果也可能與腸炎疾病有關。

曾有報導指出懷孕時使用PENTASA®則新生兒患有血液疾病(全血球減少症、白血球缺乏症、血小板減少症、貧血)。

曾有孕婦長期接受高劑量mesalazine (口服2-4 g)治療，新生兒發生腎功能不全之單一個案案例報告。

哺乳

Mesalazine會分泌於乳汁中。在乳汁中mesalazine的濃度低於母親血中濃度，而乳汁中代謝物acetyl-mesalazine的濃度與母親血液相同或更高。授乳婦女使用口服measlazine的經驗很有限。未曾執行在哺乳期間服用PENTASA®的對照試驗。無法排除本藥可能引起新生兒過敏反應(如腹瀉)。如果新生兒有腹瀉現象，應停止授乳。

生殖

經由動物試驗顯示，mesalazine不會影響男性與女性之生殖能力。

【**開車及操作機器的能力**】

用PENTASA®治療 不太可能會影響駕駛和操作機械的能力。

【**藥品不良反應**】

臨床試驗中最常見的副作用為腹瀉、噁心、腹痛、頭痛、嘔吐及皮疹。

偶而會發生過敏性反應和藥物熱。

根據臨床試驗和上市後監視，不良反應的頻率如下：

MedDRA 組織分類	常見 (≥1/100 to <1/10)	罕見 (≥1/10,000 to <1/1,000)	非常罕見 (<1/10,000)
血液和淋巴系統			血液疾病如：貧血、再生不良性貧血、顆粒性白血球缺乏症、嗜中性白血球過少症、白血球減少(包括 顆粒性白血球過少症)、全部血球減少症、血小板減少症、嗜伊紅性白血球增多(過敏反應的一部分)
免疫系統			過敏反應 含過敏性疹、嚴重過敏反應、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應、多形性紅斑、Stevens-Johnson症候群、藥物熱
神經系統	頭痛	暈眩	周圍神經炎
心臟		心肌炎*，心包炎*	
呼吸道，胸腔和縱隔膜			過敏性肺炎、肺部過敏和纖維化反應(包括 呼吸困難，咳嗽、支氣管痙攣，肺嗜伊紅性白血球增多、間質性肺病、肺部浸潤，肺炎)
胃腸道	腹瀉、腹痛、噁心、嘔吐、脹氣	澱粉酶增加、急性胰臟炎*	全結腸炎
肝臟和膽道			肝臟酵素和膽汁鬱滯相關參數增加、膽紅素增加、肝毒性(包括肝炎*、膽汁鬱滯性肝炎、肝硬化、肝衰竭)
皮膚和皮下組織	皮疹(包括蕁麻疹及紅斑性皮疹)		可逆性的禿髮
肌肉骨骼，結締組織，骨骼			肌肉疼痛、關節痛、類紅斑性狼瘡反應
腎臟和尿道			腎功能損傷(包括急性及慢性間質性腎炎*、腎病症候群、腎功能不足)、尿液變色
生殖系統			精蟲稀少(可逆)

(*) Mesalazine引發心肌炎、心包炎、胰臟炎、腎炎、肝炎的作用機制仍未明，但是可能根源於過敏。

必須考慮其中的一些疾病可能起因於發炎性腸道疾病本身。

【**過量**】

動物試驗結果：

給予豬隻單一口服mesalazine劑量高達5 g/kg或是單一靜脈注射老鼠920 mg/kg的mesalazine 並不會致死。

人類的過量處理：

從有限的臨床經驗顯示過量的PENTASA®不會造成腎或肝毒性。因為PENTASA®屬於胺基水楊酸，故可能出現水楊酸類藥物毒性的症狀。水楊酸過量症狀詳載於期刊。有報導指出患者每天服用8 g的劑量持續一個月，無出現不良反應。

尚無針對過量治療之解毒劑或藥物，一般採取症狀處理。在醫院之治療包含密切監控腎臟功能。

【**藥物藥效學**】

藥物治療學分類：腸道抗發炎製劑(A07 EC02)

作用機轉及藥物藥效動力學作用：mesalazine是sulfasalazine的活性成分，主要用來治療潰瘍性結腸炎。根據臨床結果，mesalazine口服給藥的治療效能是作用於局部的發炎腸道組織，而非全身性作用。有資訊指出潰瘍性直腸炎患者使用mesalazine所造成的結腸炎程度與腸黏膜內的mesalazine濃度呈負相關反比。

在IBD患者身上可見到白血球轉移增加、異常細胞激素產生、花生四烯酸(arachidonic acid)代謝物增加，特別是白三烯B4 (leukotriene B4)及發炎腸道組織自由基生成增加。儘管腸黏膜內過氧化體增生活化受體γ-form (PPAR-γ) 的活化及核轉錄因子κB (NF-κB)的抑制機制似乎與mesalazine的作用機轉相關，但mesalazine的詳細作用機轉仍尚未完全清楚。Mesalazine在體外和體內藥理作用有抑制白血球的化學趨化作用、降低細胞素和白三烯的產生及清除自由基。目前仍未知在临床上哪一個是mesalazine的主要作用機轉。

潰瘍性結腸炎會略微增加罹患大腸癌(colorectal cancer, CRC)的風險。觀察mesalazine的試驗模型及病人的檢體皆顯示mesalazine可以藉由負調控結腸炎有關的大腸癌之

發炎性及非發炎性的訊號傳導路徑，以預防與結腸炎有關的大腸癌生成。

【**藥物動力學**】

活性成分之特性

作用位置和局部效果：mesalazine治療效果最有可能是取決於藥物與腸黏膜病的局部接觸。

PENTASA®持續性藥效顆粒劑是由乙基纖維素包覆mesalazine微粒所組成。顆粒劑在沒有併用食物的狀況下服用後1小時內進入十二指腸並崩散。隨著藥錠經過腸胃道且在腸內pH環境下，mesalazine持續被釋出。

吸收：

根據健康志願者回收之尿液數據，口服PENTASA®後，其生體可用率將近30%。最大血中濃度出現在服用本品後1-6小時。比較每日一次口服4 g及每日兩次口服2 g mesalazine後超過24小時之全身性吸收量(AUC)，顯示治療期間顆粒劑中的mesalazine持續被釋出。口服PENTASA®五天後達到穩定狀態。

	Single dose		Steady state	
	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h•ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h•ng/mL)
Mesalazine				
2 g BID	5103.51	36,456	6803.70	57,519
4 g OD	8561.36	35,657	9742.51	50,742

Molecular weight of mesalazine: 153.13 g/mol; Ac-mesalzmine: 195.17 g/mol.

口服本品後，mesalazine之轉換及釋放不受與食物併用影響，但可能會增加全身性吸收。

分佈：

mesalazine蛋白結合率約50%，acetyl-mesalazine約80%。

代謝：

Mesalazine在進入全身系統前在小腸黏膜，和進入全身系統後在肝臟，主要被第一型乙醯轉化酶(NAT-1)代謝為N-acetyl-mesalazine (acetyl-mesalazine)。也有一些乙醯化是由結腸的細菌產生。乙醯化似乎與病患乙醯化表現型無關。

每日口服500 mg×3及2 g×3 mesalazine後，在血中代謝為acetyl-mesalazine之比例分別為3.5與1.3，暗示乙醯化為劑量依賴性且會達到飽和的。

排除：

因口服PENTASA®後，其在腸胃道內不斷持續的釋放，所以mesalazine排除半衰期無法被測量。無論如何，一旦劑型非由腸胃道排除者則會與口服或靜脈注射之半衰期相似，純mesalazine血中半衰期約40分鐘，而acetyl-mesalazine約70分鐘。

患者特徵

口服mesalazine經由腸道黏膜運輸的過程不易被病理狀態影響，如腹瀉和因發炎性腸道疾病發作所造成之腸道酸度增加。加速腸道運輸使得每日劑量的20-25%經由尿液排除。同樣地，糞便排除相對的增加。

【**臨床前安全性資料**】

在所有試驗的動物身上已證實有腎毒性，老鼠和猴子的劑量和血中濃度在無觀察危害反應劑量是人類2-7.2倍。

動物試驗顯示無明顯與胃腸道、肝臟或造血系統有關的毒性。

體外和體內試驗顯示無致突變或染色體損毀的發生。在大鼠和小鼠的致腫瘤試驗顯示無證據與任何腫瘤發生的增加有關。口服mesalazine的動物試驗並無顯示對生殖、懷孕、胚胎發育、分娩或產後發育有直接或間接的傷害。

Mesalazine在病患使用的劑量下，不會對環境造成危害。

【**賦形劑**】

Ethylcellulose、povidone、purified water、acetone

【**有效期限**】

請參閱外包裝

【**儲存**】

在原包裝內儲存於30℃以下，避光保存。

請勿冷凍。

【**包裝**】

1000公克以下鋁箔小包。

【**丟棄時注意事項**】

無特別要求。

任何未使用的藥品或廢棄物須遵照當地要求進行處理。

製造廠：

Ferring International Center SA

Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint-Prex, Switzerland.

藥商：

輝凌藥品股份有限公司

台北市松江路111號11樓