

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PENTASA, 1 g/100 ml, zawiesina doodbytnicza

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

100 ml zawiesiny zawiera 1 g mesalazyny (*Mesalazinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doodbytnicza

Biała do lekko żółtej zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wrzodziejącego zapalenia esicy i odbytnicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1 wlewka doodbytnicza (1 g) przed snem.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Patrz punkt 4.4

Dzieci i młodzież

Doświadczenie ze stosowaniem u dzieci jest niewielkie a dane kliniczne są ograniczone.

Leczenie trwa zwykle od 2 do 4 tygodni i jest oceniane na podstawie objawów klinicznych i wyników badań endoskopowych esicy i odbytnicy.

Sposób podawania

Podanie doodbytnicze

Bezpośrednio przed zastosowaniem wlewki zaleca się wypróżnienie.

Wlewka zabezpieczona jest zamkniętą torebką z folii aluminiowej i powinna być użyta natychmiast po otwarciu torebki.

Przed podaniem należy podgrzać zawiesinę do około 37°C i dobrze wstrząsnąć zawartością butelki. Aplikator można posmarować wazeliną, aby ułatwić wprowadzenie go do odbytnicy. Należy się położyć na lewym boku i ostrożnie wsunąć aplikator do odbytnicy - tak głęboko jak to możliwe. Ścisnąć plastikową butelkę w celu zaaplikowania zawiesiny, po czym, cały czas utrzymując ucisk na butelkę, wysunąć aplikator z odbytnicy. Po podaniu produktu pacjent powinien pozostać przez jakiś czas w pozycji leżącej, aby nie

dopuszczyć do wypłynięcia zawiesiny z jelita. Dla zapewnienia optymalnej skuteczności należy tak długo jak to możliwe unikać wypróżnienia, najlepiej przez 8 godzin po podaniu produktu.

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 notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (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 jakiegokolwiek inne oznaki 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, takich jak AlAT lub AspAT.

Mesalazyny nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy regularnie monitorować 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. W przypadku 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 azatyporynę lub 6-merkaptopurynę, lub tioguaninę może zwiększać ryzyko zaburzeń składu krwi. W razie podejrzenia lub wystąpienia takich działań niepożądanych należy przerwać leczenie.

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.

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 przeciwzakrzepowe 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, acetylomosalazyna, 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 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 czynną 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, acetylomosalazyny, 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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, nudności, bóle brzucha, bóle głowy, wymioty oraz wysypka.

Sporadycznie mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości i gorączka polekowa. W związku z leczeniem mesalazyną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa i Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

Po podaniu doodbytniczym mogą wystąpić reakcje miejscowe, takie jak świąd, uczucie dyskomfortu i parcie na stolec.

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)]	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS), rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Neuropatia obwodowa	
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)

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	Dyskomfort w okolicy odbytu i podrażnienie w miejscu zastosowania, świąd (odbytu), bolesne parcie na stolec		Gorączka polekowa	

(*) Mechanizm powodowanego przez mesalazynę zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia, zapalenia trzustki, zapalenia nerek i zapalenia wątroby jest nieznan, 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

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 dożylnie dawki mesalazyny 920 mg/kg u szczurów nie były letalne.

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 ściśle 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 już od wielu lat stosowana jest w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohn'a. Wyniki badań klinicznych wskazują, że wartość lecznicza mesalazyny, zarówno po podaniu doustnym jak i doodbytniczym, wydaje się raczej wynikać z miejscowego działania na zmienione zapalnie tkanki aniżeli 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 jelita w zmienionych zapalnie tkankach jelita 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 peroksydomów (PRAR- γ) i hamowanie czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B). 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Ogólne właściwości substancji czynnej

Rozmieszczenie i dostępność miejscowa:

Lecnicze działanie mesalazyny najprawdopodobniej zależy od miejscowego kontaktu substancji czynnej z chorobowo zmienionym miejscem błony śluzowej jelita.

Produkt leczniczy Pentasa zawiesina doodbytnicza ma na celu zapewnienie wysokiej koncentracji mesalazyny w dystalnym odcinku przewodu pokarmowego i małego wchłaniania ogólnoustrojowego. Zawiesina doodbytnicza obejmuje swoim zasięgiem okrężnicę zstępującą.

Wchłanianie

Po podaniu doodbytniczym mesalazyna wchłania się w niewielkim stopniu. Zależy to od dawki, postaci oraz wielkości rozmieszczenia. Na podstawie wyników badania moczu u zdrowych ochotników będących w stanie równowagi dynamicznej, stosujących 2 g leku na dobę (2 x 1 g), stwierdzono, że około 15-20% dawki wchłania się po podaniu zawiesiny doodbytniczej.

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-acetylomesalazyny (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.

b) Właściwości u ludzi

Wykazano, że wchłanianie do krążenia ogólnego po podaniu zawiesiny doodbytniczej PENTASA jest znacząco mniejsze u pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy niż u pacjentów w okresie remisji.

Zmniejszona szybkość wydalania występująca u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek stwarza większe 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

Disodu edetynian
Sodu pirosiarczyn
Sodu octan
Kwas solny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki polietylenowe zakończone kaniulą, opakowane w napełnione azotem worki z folii aluminiowej, w tekturowym pudełku.

7 butelek po 100 ml.

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

Bezpośrednio przed zastosowaniem wlewki zaleca się wypróżnienie.
Instrukcja stosowania znajduje się w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania.
Zawiesina doodbytnicza może zabarwiać bieliznę i sedes.

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

8188

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 września 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO