

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

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

Dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci 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

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

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.

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.

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. W żadnym z kilku badań obserwacyjnych nie zgłoszono działania teratogennego i nie ma dowodów na istotne ryzyko stosowania mesalazyny u ludzi. 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. Donoszono o zaburzeniach krwi (pancytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość) u noworodków matek leczonych produktem leczniczym Pentasa.

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 przeprowadzono 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.

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.

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--|--------------------------|--|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | Eozynofilia (jako część reakcji alergicznej), zmieniona liczba komórek krwi [niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, leukopenia (w tym granulocytopenia i neutropenia)], małopłytkowość, agranulocytoza, pancytopenia | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Pancolitis | Reakcje nadwrażliwości |
| 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, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilia płucna, śródmiąższowa choroba płuc, naciek płucny, zapalenie płuc, skurcz oskrzeli) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty | Zwiększona aktywność amylazy, ostre zapalenie trzustki*, wzdęcie | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie wskaźników cholestazy i bilirubiny, hepatotoksyczność (w tym zapalenie wątroby*, zastoinowe zapalenie wątroby, marskość, niewydolność wątroby) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka (w tym pokrzywka, wysypka rumieniowa) | | Łysienie | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | Ból mięśni, ból stawów, reakcje podobne do toczenia rumieniowatego | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Zaburzenia czynności nerek (w tym ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek*, zespół nerczycowy, niewydolność nerek), odbarwienie moczu | |
| 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 nieznan, ale może mieć podłoże alergiczne.

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, e-mail:ndl@urpl.gov.pl.

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.

Ostra toksyczność u ludzi: Jest tylko ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Pentasa, które nie wskazuje na toksyczne działanie na nerki lub wątrobę. Nie ma specyficznej odtrutki, a leczenie przedawkowania jest objawowe i podtrzymujące. Istnieją doniesienia o pacjentach przyjmujących przez miesiąc dawki 8 g na dobę bez jakichkolwiek działań niepożądanych.

Postępowanie w przypadku przedawkowania u ludzi: Leczenie objawowe w szpitalu. 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

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.

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.

Farmakologiczne działania mesalazyny *in vitro* i *in vivo* polegają na hamowaniu chemotaksji leukocytów, zmniejszeniu wytwarzania cytokin i leukotrienów oraz usuwaniu wolnych rodników. Mechanizm działania mesalazyny nie został dotychczas określony.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Ogólne właściwości substancji czynnej

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

Podanie produktu PENTASA w postaci wlewki zapewnia duże stężenie mesalazyny w dystalnym odcinku jelita, włącznie z jelitem grubym zstępującym, oraz małe wchłanianie do krążenia ogólnego.

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 wchłanianie wynosiło około 15-20%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Mesalazyna jest metabolizowana w błonie śluzowej jelita oraz w wątrobie do N-acetylo-mesalazyny (acetylomesalazyny). 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.

Uważa się, że acetylomesalazyna jest nieczynna pod względem klinicznym i toksykologicznym.

Eliminacja

Mesalazyna i acetylomesalazyna wydalane są z moczem i z kałem. Wydalanie z moczem dotyczy przede wszystkim acetylomesalazyny.

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. Na ogół toksyczne dawki były 5-10 razy większe niż dawki lecznicze stosowane u ludzi.

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. Badania na szczurach nie dostarczyły żadnych dowodów na zależne od mesalazyny zwiększenie częstości występowania guzów.

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.
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