

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pentasa 1 g rektální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje mesalazinum 1 g ve 100 ml rektální suspenze.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

rektální suspenze

Bílá až světle žlutá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek je indikován k léčbě ulcerózní kolitidy v oblasti rekta a sigmatu v dospělém věku.

4.2. Dávkování a způsob podání

Rektální podání.

Akutní fáze onemocnění a prevence relapsu:

Dospělí:

Obvykle 1 lahvička večer před spaním.

Starší pacienti

Není nutné redukovat dávku, je však třeba věnovat zvýšenou pozornost kontrole renálních funkcí.

Pediatrická populace:

Dostupná dokumentace a zkušenosti s podáváním přípravku dětem a dospívajícím jsou omezené.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin a/nebo jater viz bod 4.3 a 4.4

Před podáním rektální suspenze by si měl pacient dojit na toaletu – podrobné informace o způsobu podání jsou uvedeny v příbalové informaci. Před použitím je třeba lahvičku s rektální suspenzí dobře protřepat. Rektální suspenze je chráněna vakem z hliníkové fólie a měla by se použít ihned po otevření.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na mesalazin, salicyláty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná insuficience jater a/nebo ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s anamnézou výskytu alergické reakce po přípravcích s obsahem sulfasalazinu by měli být při zahájení léčby přípravkem Pentasa pod přísným lékařským dohledem (nebezpečí alergie na salicyláty).

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou mesalazinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS),_ Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN).

Mesalazin musí být vysazen při prvním výskytu symptomů závažných kožních nežádoucích účinků, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakákoli jiná známka přecitlivělosti včetně výskytu akutních projevů nesnášenlivosti jako jsou křeče v břiše nebo akutní bolest břicha, horečka a silná bolest hlavy.

Opatrnosti je třeba u pacientů se sníženou funkcí jater. Jaterní enzymy jako ALT nebo AST by měly být vyšetřeny ošetřujícím lékařem před zahájením léčby a v průběhu léčby.

Během terapie tímto přípravkem je nutno pravidelně kontrolovat funkci ledvin (tj. hladinu urey a kreatininu v séru, močový sediment), především v počáteční fázi léčby. Doporučuje se po 14 dnech od zahájení léčby provést kontrolní vyšetření a dále pak ještě 2–3krát ve čtyřtýdenních intervalech. Při normálních hodnotách se následující kontrolní vyšetření provádějí jedenkrát za tři měsíce, při potížích ihned.

Nedoporučuje se podávat přípravek pacientům se sníženou funkcí ledvin. Pokud dojde během léčby ke zhoršení renální funkce, může být příčinou nefrotoxicita mesalazinu. Jsou-li současně podávány jiné známé nefrotoxické látky je třeba zvýšit frekvenci sledování ledvinných funkcí.

V souvislosti s užíváním mesalazinu byly hlášeny případy nefrolitiázy, včetně konkrementů se 100% obsahem mesalazinu. Doporučuje se zajistit v průběhu léčby dostatečný příjem tekutin.

U pacientů s plicním onemocněním, obzvláště u astmatu, je třeba při léčbě přípravkem průběžně sledovat klinický stav pacienta, viz bod 4.8.

Vzácně byly hlášeny mesalazinem vyvolané reakce kardiální hypersenzitivity (myokarditida a perikarditida).

Idiopatická intrakraniální hypertenze

U pacientů užívajících mesalazin byla hlášena idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Pacienti mají být upozorněni na symptomy idiopatické intrakraniální hypertenze, zahrnující silné nebo opakující se bolesti hlavy, poruchy zraku nebo tinnitus. Pokud se objeví idiopatická intrakraniální hypertenze, je třeba zvážit vysazení mesalazinu

Velmi vzácně byly hlášeny vážné poruchy ve složení krve (krevní dyskrázie). Doporučuje se, dle zvážení ošetřující lékaře, před zahájením léčby a v jejím průběhu sledovat diferenciální krevní obraz. Jak je uvedeno v bodě 4.5 (interakce) u pacientů léčených azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem může současná léčba mesalazinem riziko krevní dyskrázie zvyšovat. Dojde-li k této reakci nebo existuje-li podezření na vznik takové reakce, musí se léčba okamžitě přerušit.

Mesalazin může po kontaktu s chlornanem sodným způsobit červenohnědé zbarvení moče (např. v případě čištění toalet chlornanem sodným obsaženým v určitých bělicích prostředcích).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání jiných známých nefrotoxických látek jako jsou NSAID a azathioprin, může zvyšovat riziko renálních nežádoucích účinků.

V několika studiích bylo prokázáno, že současné podávání mesalazinu s azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem může zvyšovat riziko myelosuprese, nicméně mechanismus interakce není zcela znám. Doporučuje se pravidelné sledování počtu leukocytů a podle toho je nutno upravit dávkovací schéma thiopurinů.

Mesalazin by mohl oslabovat antikoagulační působení warfarinu, ale důkaz je slabý.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

V těhotenství a době kojení je třeba přípravek Pentasa užívat opatrně a pouze v případech, kdy podle názoru lékaře potenciální přínos léčby převáží možná rizika. Vlastní onemocnění - zánětlivá střevní choroba – IBD však může zvýšit pravděpodobnost rizikového těhotenství.

Dostupné údaje o použití přípravku u gravidních žen nejsou dostatečné, nicméně u omezeného počtu gravidních žen, které byly léčeny mesalazinem, nebyly pozorovány žádné negativní účinky na těhotenství nebo na zdraví plodu a novorozence. Žádná další epidemiologická data nejsou k dispozici.

Těhotenství

O mesalazinu je známo, že prochází placentární bariérou a jeho koncentrace v pupečnickové plazmě je nižší než koncentrace v mateřské plazmě. Metabolit acetyl-mesalazinu byl nalezen ve stejné koncentraci v pupečnickové i v mateřské plazmě. Ve studiích na zvířatech provedených s orálně podávaným mesalazinem nebyl pozorován přímý nebo nepřímý škodlivý vliv ve vztahu k těhotenství, embryonálnímu/fetálnímu vývoji, porodu nebo postnatálnímu vývoji. Adekvátní a dobře kontrolované studie o použití přípravku Pentasa u těhotných žen nejsou sice k dispozici, avšak z omezeného počtu zveřejněných údajů o mesalazinu u lidí při použití u těhotných žen nevyplývá, že by vzrostlo celkové procento vrozených malformací. Nicméně některé údaje naznačují zvýšené procento předčasných porodů, mrtvě narozených plodů a nízké porodní váhy, avšak tyto nepříznivé výsledky těhotenství se také vyskytují v souvislosti s aktivní zánětlivou střevní chorobou.

U novorozenců matek, které byly léčeny přípravkem Pentasa, byly pozorovány poruchy krvetvorby (leukopenie, trombocytopenie, anémie).

Byl zaznamenán jeden izolovaný případ renálního selhání u novorozence matky, která v těhotenství dlouhodobě užívala vysoké dávky mesalazinu (2–4 g denně per os).

Kojení

Mesalazin se vylučuje do mateřského mléka. Jeho koncentrace je v mateřském mléce nižší než v krvi matky, zatímco koncentrace jeho metabolitu acetyl-mesalazinu se zdá být stejná nebo vyšší.

Neexistuje dostatek zkušeností s použitím mesalazinu u kojících žen. S přípravkem Pentasa nebyly provedeny žádné kontrolované studie v průběhu kojení. U kojenců nelze vyloučit alergické reakce jako třeba průjem. Pokud se u kojenců vyskytne průjem, je třeba kojení přerušit.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly vliv na fertilitu mužů a žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Pentasa nemá žádný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími reakcemi: průjem, nauzea, bolest břicha, bolest hlavy, zvracení a vyrážka. Příležitostně se mohou vyskytnout alergické reakce a horečka. V souvislosti s léčbou mesalazinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně

polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.4).

Po rektálním použití se mohou objevit některé lokální reakce, jako je svědění, nepříjemný pocit v konečníku a pocit nucení na stolici.

Frekvence nežádoucích účinků na základě klinických studií a hlášení na základě stálých sledování:

<i>Vyjadřování frekvence podle MedDRA</i>	Časté ($\geq 1/100$ až <1/10)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až <1/100)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až < 1/1000)	Velmi vzácné (<1/10000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému				Anemie, aplastická anemie, agranulocytóza, neutropenie, leukopenie (včetně granulocytopenie) , pancytopenie, trombocytopenie a eosinofilie (jako součást alergické reakce).	
Poruchy imunitního systému				Reakce hypersenzitivity včetně alergického exantému.	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy		Závrať	Periferní neuropatie	Idiopatická intrakraniální hypertenze (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy			Myokarditida* a perikarditida*		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Alergické reakce, plicní fibróza (včetně dušnosti, kašle, bronchospasmu, alergické alveolitidy, plicní eosinofilie, intersticiálního plicního onemocnění, plicní infiltrace, pneumonitidy)	
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha,		Zvýšená amyláza, akutní pankreatitida*,	Pankolitida	

	nauzea, zvracení		flatulence		
Poruchy jater a žlučových cest				Zvýšení hladin aminotransferáz a ukazatelů cholestázy (např. alkalická fosfatáza, gama-glutamyltransferáza a bilirubin), hepatotoxické reakce (včetně hepatitidy*, cholestatické hepatitidy, cirhózy, jaterního selhání)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka (včetně kopřivky a erytematózní vyrážky)		Fotosenzitivita**	Reverzibilní alopecie	Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Bolesti svalů a kloubů, ojedinělá hlášení reakce podobné systémovému lupus erytematodes	
Poruchy ledvin a močových cest				Zhoršení renálních funkcí (včetně akutní a chronické intersticiální nefritidy*, nefrotického syndromu, selhání ledvin)	Nefrolitiáza,*** změna barvy moči***
Poruchy reprodukčního systému				Oligospermie (vratná)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pruritus	Pouze u rektálních forem: diskomfort konečníku podráždění		Horečka	

		v místě aplikace, tenesmus			
--	--	----------------------------	--	--	--

* Mechanismus mesalazinem vyvolané myokarditidy, perikarditidy, pankreatitidy, nefritidy a hepatitidy není znám, mohl by však být alergického původu. Je nutno vzít v úvahu, že některé z těchto nemocí mohou být ve spojitosti se samotným zánětlivým střevním onemocněním.

** Fotosenzitivita: závažnější reakce jsou hlášeny u pacientů s již existujícím onemocněním kůže, jako je atopická dermatitida a atopický ekzém.

*** Další informace viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Akutní případy u zvířat: jednorázová perorální aplikace až 5 g mesalazinu na 1 kg tělesné hmotnosti u prasat nebo jednorázová intravenózní aplikace 920 mg mesalazinu na 1 kg tělesné hmotnosti u potkanů nebyly letální.

Zkušenosti u lidí: Klinické zkušenosti s předávkováním přípravkem Pentasa jsou omezené a nenaznačují renální či hepatální toxicitu. Neexistuje žádná specifická protilátka, léčba je symptomatická a podpůrná. Protože však Pentasa je aminosalicylát, mohou se vyskytnout příznaky salicylátové toxicity, jako je porucha acidobazické rovnováhy, hyperventilace, plicní edém, zvracení, dehydratace a hypoglykemie. Tyto případy předávkování jsou dobře popsány v literatuře.

Existují zprávy o pacientech, kteří užívali denní dávku 8 g po dobu jednoho měsíce, a nebyl u nich zaznamenán žádný nežádoucí účinek.

Léčba předávkování u člověka:

Protože žádná specifická protilátka neexistuje, je léčebný postup při předávkování podpůrný a symptomatický. Léčba v nemocnici zahrnuje pečlivé sledování renálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: střevní protizánětlivá léčiva

ATC kód: A07 EC02.

Mechanismus působení a farmakodynamický efekt: mesalazin je aktivní složkou sulfasalazinu, který se používá k léčení ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci.

Klinické výsledky ukazují, že podstatou terapeutického efektu mesalazinu používaného perorálně a rektálně je spíše jeho lokální působení na zánětem postiženou střevní tkáň než jeho působení systémové. Podle dostupných informací je závažnost zánětu tlustého střeva (kolitidy) u pacientů léčených mesalazinem nepřímo úměrná hladinám mesalazinu ve střevní sliznici.

Zvýšená migrace leukocytů, abnormální produkce cytokinů, zvýšená produkce metabolitů kyseliny arachidonové, zejména leukotrienu B₄, a zvýšená formace volných radikálů v zanícené střevní tkáni, to vše je přítomno u pacientů s IBD. Mechanismus působení mesalazinu není dosud zcela pochopen, třebaže se uvádějí mechanismy jako např. aktivace γ -formy receptorů aktivovaných peroxizomovými proliferátory (PPAR- γ) a inhibice nukleárního faktoru kappa b (NF- κ B) ve střevní sliznici. Mesalazin in-vitro i in-vivo má farmakologické účinky, které inhibují leukocytární chemotaxi, snižují tvorbu cytokinů a leukotrienu, a vychytávají volné radikály. V současné době není známo, které z těchto mechanismů, pokud vůbec nějaké, hrají dominantní úlohu v klinické účinnosti mesalazinu.

5. 2 Farmakokinetické vlastnosti

Terapeutická aktivita mesalazinu závisí s největší pravděpodobností na lokálním kontaktu léku s postiženou oblastí sliznice střeva.

Rektální suspenze Pentasa slouží k zajištění vysoké koncentrace mesalazinu a nízké systémové absorpce v distální části střevního traktu. Rektální suspenze pokryje po podání oblast sestupného tračníku.

Absorpce

Absorpce je po rektální aplikaci nízká, ale závisí na dávce a rozsahu rozptýlení. Při měření obsahu mesalazinu v moči zdravých dobrovolníků za ustáleného stavu při dávce 2 g denně (2x 1 g) přípravku Pentasa se po podání vstřebávalo přibližně 15-20%.

Distribuce

Vazba mesalazinu na bílkoviny činí přibližně 50%, zatímco acetylmisalazin se váže asi z 80%.

Biotransformace

Misalazin je metabolizován jak presystémově střevní sliznicí, tak systémově v játrech na N-acetyl-misalazin (acetylmisalazin) hlavně NAT-1. K určité acetyltaci dochází také působením bakterií tračníku. Acetylace se jeví jako nezávislá na fenotypu pacienta jako acetylátora.

Acetylmisalazin je považován za klinicky a toxikologicky neaktivní, avšak tento údaj nebyl s konečnou platností potvrzen.

Eliminace

Vzhledem k tomu, že misalazin se z přípravku Pentasa vylučuje průběžně v celé délce gastrointestinálního traktu, nelze po orálním podání jeho poločas určit. Nicméně, jakmile se přípravek už v zažívacím traktu nenachází, vylučování probíhá jako u plasmatického poločasu orálně či nitrožilně podaného nepotahovaného misalazinu, tzn. asi 40 minut nebo u acetylmisalazinu přibližně 70 minut.

Ukázalo se, že systémová absorpce po aplikaci rektální suspenze Pentasa se výrazně snižuje u pacientů s ulcerózní kolitidou v akutní fázi onemocnění v porovnání s pacienty s dočasným vymizením příznaků nemoci.

Charakteristika u pacientů

Patofyziologické změny jako průjem a zvýšená střevní kyselost pozorovaná při aktivní zánětlivé střevní chorobě mají po orálním podání jen malý vliv na tranzit mesalazinu do střevní sliznice. 20-25% exkrece v moči z denní dávky léku byla pozorována u subjektů se zrychleným střevním tranzitem.

Rovněž bylo přítomno odpovídající zvýšení exkrece stolicí.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxický efekt na ledviny byl prokázán na všech druzích živočichů. Dávky a plazmatické koncentrace u potkanů a opic, při kterých nebyly pozorovány toxické účinky byly 2 – 7,2násobně vyšší jako dávky používané u lidí. Ve studiích na zvířatech nebyla pozorována žádná toxicita na zažívací ústrojí, játra nebo krevetvorbu.

Testy in-vitro ani studie in-vivo neprokázaly žádný mutagenní efekt. Testy na potkanech neprokázaly žádný kancerogenní efekt.

Z pokusů na zvířatech, jimž byl podáván mesalazin p.o., nevyplývá, že by toto léčivo mělo nějaké přímé nebo nepřímé nepříznivé účinky na plodnost, březost, embryofetální vývoj, porod, ani postnatální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu

Disiřičitan sodný (E 223)

Trihydrát octanu sodného

Kyselina chlorovodíková 35 % (k úpravě pH)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25° C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bezbarvá tvarovaná PE lahvička s aplikátorem vložená do zataveného aluminiového sáčku plněného N₂, ochranný bezbarvý PE sáček s potiskem demonstrujícím použití přípravku, krabička

Velikost balení: 7 lahviček + 7 PE sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Vlastní balení přípravku je chráněno sáčkem z hliníkové fólie a musí být použito bezprostředně po otevření.

Před zavedením rektální suspenze by se měl pacient vyprázdnit. Přípravek Pentasa rektální suspenze může zbarvit prádlo a ložní prádlo.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/183/00-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29. 3. 2000 / 29. 10. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 1. 2025