

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pentasa Sachet 4 g granule s prodlouženým uvolňováním v sáčku

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje mesalazinum 4 g.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

granule s prodlouženým uvolňováním v sáčku

Popis přípravku: bílo-šedé až bílo-hnědé granule válcovitého tvaru.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní fáze mírné až středně závažné colitis ulcerosa u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí :

1 sáček (4 g mesalazinu) jednou denně

Starší pacienti:

Není nutné redukovat dávku.

Pediatrická populace:

Podávání přípravku Pentasa Sachet 4g dětem a dospívajícím do 18 let se s ohledem na jednotlivou dávku 4 g mesalazinu nedoporučuje.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin a/nebo jater:

Viz bod 4.3. a 4.4.

Na základě dostupných dat z klinických studií je kombinované podávání rektální a perorální formy účinnější a s rychlejším nástupem účinku.

V případech, kdy je potřeba užít nižší dávku mesalazinu než 4g, lze použít léčivý přípravek o nižší síle Pentasa Sachet 2g.

Způsob podání

Perorální podání.

Granule Pentasa se nesmí kousat. Po otevření sáčku se obsah vsype přímo do úst a zapije se vodou nebo ovocnou šťávou. Případně je možno celý obsah sáčku rozmíchat v jogurtu a okamžitě jej zkonsumovat.

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 hypersenzitivní reakce po podání přípravků s obsahem sulfasalazinu mají být při zahájení léčby přípravkem Pentasa granule pod přísným lékařským dohledem (nebezpečí hypersenzitivity 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. Hodnoty jaterních enzymů jako ALT nebo AST mají 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 ledvinových 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 závažné krevní dyskrázie. Doporučuje se, dle zvážení ošetřujícího 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.

Přípravek není určen k léčbě dětí a dospívajících do 18 let.

Mesalazin může po kontaktu s chlornanem sodným způsobit červenohnědé zabarvení 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 bílých krvinek a podle toho je nutno upravit dávkovací schéma thiopurinů.

Existují omezené údaje naznačující, že mesalazin může snižovat antikoagulační účinek warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

V těhotenství a době kojení je třeba granule 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 perorálně 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 při použití u těhotných žen nevyplyvá, že by vzrostlo celkové procento vrozených malformací. Nicméně některé údaje naznačují zvýšené procento předčasných porodů, mrtvě narozených plodů a novorozenců s nízkou porodní hmotností, avšak tyto komplikace se také vyskytují v souvislosti s aktivní zánětlivou střevní chorobou.

U novorozenců matek, které byly léčeny přípravkem Pentasa, byly pozorovány poruchy složení krve (pancytopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie).

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 v mateřském mléce je nižší než v krvi matky, zatímco koncentrace jeho metabolitu acetyl-mesalazinu se zdá být stejná nebo vyšší. Ohledně použití perorálně podávaného mesalazinu u kojících žen neexistuje dostatek zkušeností. S přípravkem Pentasa nebyly provedeny žádné kontrolované studie v průběhu kojení. U kojenců nelze vyloučit alergické reakce, jako je 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 účinky průjem, nauzea, bolest břicha, bolest hlavy, zvracení a kožní 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).

Frekvence nežádoucích účinků na základě klinických studií a zpráv z postmarketingového sledování:

<i>Vyjadřování frekvence podle MedDRA</i>	Časté (≥1/100 až <1/10)	Vzácné (≥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, nauzea, zvracení	Zvýšená amyláza, akutní pankreatitida*, flatulence	Pankolitida	
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			Horečka	

* Mechanismus mesalazinem indukované myokarditidy a perikarditidy, pankreatitidy, nefritidy a hepatitidy není znám, mohl by však být alergického původu.

** 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.

Je důležité vědět, že některé z těchto nemocí mohou být ve spojitosti se samotným zánětlivým střevním onemocněním.

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

Symptomy

Klinické zkušenosti s předávkováním přípravkem Pentasa jsou omezené a nenaznačují renální či hepatální toxicitu. Protože je však Pentasa aminosalicylát, mohou se vyskytnout příznaky salicylátové toxicity, které jsou dobře popsány v literatuře.

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

Léčba předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum a léčba je symptomatická a podpůrná. Léčba v nemocnici zahrnuje pečlivé sledování renálních funkcí.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: střevní protizánětlivá léčiva

ATC kód: A07EC02

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

Klinické výsledky ukazují, že podstatou terapeutického účinku 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 leukotrienů, a vychytávají volné radikály. V současné době není známo, které z těchto mechanismů, pokud vůbec nějaké, hrají dominantní úlohu v klinické účinnosti mesalazinu.

Riziko kolorektálního karcinomu (CRC) vzrůstá v případech ulcerózní kolitidy, zejména u pacientů s rozsáhlým postižením, tam kde onemocnění trvá >8 let, při postižení příbuzných 1.stupně v rodinné anamnéze, nebo při současném postižení primární sklerózující cholangitidou. Riziko CRC se při současné kolitidě odhaduje na 2% v době 10 let, na 8% v době 20 let a na 18% v době 30 let po nástupu ulcerózní kolitidy.

Metaanalýzou devíti observačních studií (3 kohortních a 6 kauistických studií) zaměřených na 334 případů CRC a 140 případů dysplázie u celkového počtu 1 932 pacientů s ulcerózní kolitidou bylo při léčbě mesalazinem zjištěno zhruba 50% snížení rizika vzniku CRC jakož i rizika postižení výslednou kombinací CRC a dysplázie. Snížení rizika CRC záviselo na velikosti dávkování, jak vyplývá z metaanalýzy studií s každodenním záznamem dávky, při nichž byl zjištěn chemopreventivní účinek mesalazinu v hodnotě $\geq 1,2$ g/den. Kromě toho byla zjištěna souvislost mezi chemoprevencí a

celoživotní dávkou mesalazinu. A konečně se ukázalo, že i dodržování předepsaného postupu při léčbě udržovací dávkou mesalazinu snižuje riziko vzniku CRC.

Účinek mesalazinu pozorovaný u experimentálních modelů i při biopsii tkání pacientů je dokladem, jakou úlohu hraje mesalazin při prevenci kolorektálního karcinomu ve spojitosti s kolitidou ve smyslu down-regulace (snižování odpovědi na stimulaci; úbytku receptorů) signálních drah zapojených do rozvoje CRC při současné kolitidě - a to drah jak závislých, tak nezávislých na zánětu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dispozice a lokální dostupnost: terapeutická aktivita mesalazinu závisí s nejvyšší pravděpodobností na lokálním kontaktu léku s postiženou oblastí střevní sliznice.

Pentasa granule s prodlouženým uvolňováním jsou mikrogranule mesalazinu potažené ethylcelulosou. Potahované mikrogranule vstupují do dvanáctníku během jedné hodiny po podání nezávisle na požití jídla. Mesalazin se v celé délce gastrointestinálního traktu průběžně uvolňuje z potahovaných mikrogranul nezávisle na hodnotě střevního pH.

Absorpce

Biologická dostupnost přípravku Pentasa se při ústním podání odhaduje na přibližně 30%, což bylo zjištěno na základě údajů získaných z moči zdravých dobrovolníků. Maximální plasmatické koncentrace jsou zjišťovány 1-6 hodin po podání dávky. Dávkovací režim mesalazinu jednou denně (1×4 g/d) a dvakrát denně (2×2 g/d) přináší srovnatelné hodnoty systémové expozice (AUC) za 24 hodin a naznačuje průběžné uvolňování mesalazinu během doby léčby. Rovnovážného stavu je při perorálním podávání dosaženo po 5 dnech léčby.

	Jednotlivá dávka		Rovnovážný stav	
	C _{max} (ng/ml)	AUC 0-24 (h·ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	AUC 0-24 (h·ng/ml)
Mesalazin				
2 g BID	5103,51	36 456	6803,70	57 519
4 g OD	8561,36	35 657	9742,51	50 742

Molekulární hmotnost mesalazinu: 153,13 g/mol; Ac-mesalazine: 195,17 g/mol

Tranzit a uvolňování mesalazinu po perorálním podání jsou nezávislé na současném podávání jídla, zatímco systémová expozice se může zvýšit.

Distribuce

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

Biotransformace

Mesalazin je metabolizován jak presystémově střevní sliznicí, tak systémově v játrech na N-acetylmесalazin (acetylmесalazin) hlavně prostřednictvím NAT-1.

K určité acetylaci dochází také působením bakterií tračníku. Acetylace se jeví jako nezávislá na acetylátorovém fenotypu pacienta.

Acetylmесalazin je považován za klinicky i toxikologicky inaktivní, avšak toto tvrzení dosud nebylo s konečnou platností potvrzeno.

Metabolický poměr acetylmесalazinu k mesalazinu v plazmě po perorálním podání se pohybuje od 3,5 do 1,3 při dávkování 3×500 mg a 3×2 g, což ukazuje na satureovatelnou, na dávce závislou acetylaci.

Eliminace

Mesalazin a acetylmisalazin se vylučují močí a stolicí. Vzhledem k tomu, že mesalazin se z přípravku Pentasa vylučuje průběžně v celé délce gastrointestinálního traktu, nelze po perorálním podání určit jeho eliminační poločas. Nicméně, jakmile se přípravek už v zažívacím traktu nenachází, vylučování se vyznačuje plazmatickým eliminačním poločasem jako u perorálně či nitrožilně podaného nepotahovaného mesalazinu, tzn. asi 40 minut nebo u acetylmisalazinu přibližně 70 minut.

Charakteristika u pacientů

Patofyziologické změny jako průjem a zvýšená střevní kyselost pozorované při aktivní zánětlivé střevní chorobě mají po perorálním podání jen malý vliv na tranzit mesalazinu do střevní sliznice. U pacientů se zrychleným střevním tranzitem bylo pozorováno, že 20-25% denní dávky se vyloučí močí. Rovněž bylo přítomno odpovídající zvýšení exkrece stolicí.

U pacientů s poruchou funkce jater a ledvin může výsledné snížení rychlosti eliminace a zvýšení systémové koncentrace mesalazinu vést ke zvýšenému riziku nefrotoxických nežádoucích účinků.

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 (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) byly 2 – 7,2 násobně vyšší jako dávky používané u lidí.

Ve studiích na zvířatech nebyla pozorována žádná toxicita na zažívací ústrojí, játra nebo krevetvorbu.

Systémové testy in-vitro ani studie in-vivo neprokázaly žádný mutagenní efekt. Studie karcinogenity na potkanech neprokázaly žádný zvýšený výskyt nádorů.

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

Povidon

Ethylcelulosa

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zatavený vrstvený sáček (polyester-Al-LDPE) o rozměrech 23 mm x 100 mm, krabička

Velikost balení: 20, 30, 50, 100 sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/109/16-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 3. 2016

Datum prodloužení registrace: 3. 5. 2022

10 DATUM REVIZE TEXTU

30. 1. 2025