

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pentasa 1 g
rektálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g mesalazínu v 100 ml rektálnej suspenzie (1 g/100 ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Rektálna suspenzia (klyzma).

Biela až žltkastá suspenzia s pH 4,4 – 5,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba ulceratívnej proktosigmoiditídy a ľavostrannej kolitídy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

1 klyzma (100 ml) večer pred spaním.

Pediatrická populácia

Dosiaľ je málo skúseností a len obmedzené údaje o účinku u detí.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, pozri časti 4.3 a 4.4.

Spôsob podávania

Liek je určený na rektálnu aplikáciu po defekácii.

Pred použitím pretrepte. Klyzmy sú chránené vrecúškom z hliníkovej fólie a musia sa použiť bezprostredne po otvorení.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, salicyláty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažné poškodenie pečene a/alebo obličiek.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Väčšina pacientov, u ktorých sa prejavuje neznášanlivosť alebo precitlivenosť na sulfasalazín, môže

používať Pentasu bez rizika vzniku podobných reakcií. Pri liečbe pacientov alergických na sulfasalazín sa však odporúča zvýšená opatrnosť (riziko alergie na salicyláty). V prípade akútnych intolerančných reakcií, ako sú kŕče v bruchu, akútna bolesť brucha, horúčka, silná bolesť hlavy a vyrážka, treba liečbu ihneď ukončiť.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou mesalazínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN). Mesalazín je potrebné vysadiť pri prvom výskyte prejavov a príznakov závažných kožných reakcií, ako je kožná vyrážka, lézie na slizniciach alebo akýkoľvek iný prejav precitlivenosti.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pred liečbou a počas liečby, podľa uváženia ošetrojúceho lekára, treba stanoviť hodnoty pečenných enzýmov, ako sú ALT alebo AST.

Porucha funkcie obličiek

Pacientom s poruchou funkcie obličiek sa používanie lieku neodporúča. Funkciu obličiek treba pravidelne kontrolovať (napr. hladinu kreatinínu v sére), predovšetkým v začiatkovej fáze liečby. Podľa uváženia ošetrojúceho lekára sa má pred liečbou a počas liečby urobiť vyšetrenie moču (diagnostickými prúžkami). Ak sa u pacienta objaví počas liečby Pentasou porucha renálnych funkcií, je nutné vylúčiť mesalazínom vyvolanú nefrotoxicitu. **Liečba mesalazínom sa má okamžite ukončiť, ak sa funkcia obličiek zhorší.** Pri súbežnom podávaní iných známych nefrotoxických látok sa má častejšie sledovať funkcia obličiek.

Pri užití mesalazínu boli hlásené prípady nefrolitiázy, vrátane obličkových kameňov so 100% obsahom mesalazínu. Počas liečby sa odporúča zabezpečiť dostatočný príjem tekutín.

Pri chorobách pľúc, najmä pri astme, je počas liečby potrebné pacientov dôsledne sledovať (pozri časť 4.8).

Zriedkavo boli hlásené mesalazínom navodené kardiálne hypersenzitívne reakcie (myokarditída a perikarditída). Veľmi zriedkavo boli hlásené závažné poruchy v zložení krvi (krvná dyskrázia). Pred liečbou a počas liečby, podľa uváženia ošetrojúceho lekára, sa odporúča vyšetrenie krvi (diferenciálny krvný obraz). U pacientov liečených azatioprínom, 6-merkaptopurínom alebo tioguanínom môže súbežná liečba mesalazínom zvyšovať riziko krvnej dyskrázie (pozri časť 4.5). Pri podozrení na tieto nežiaduce reakcie alebo pri ich potvrdení treba liečbu okamžite ukončiť.

Idiopatická intrakraniálna hypertenzia

U pacientov liečených mesalazínom sa hlásila idiopatická intrakraniálna hypertenzia (*pseudotumor cerebri*). Pacienti majú byť upozornení na prejavy a príznaky idiopatickej intrakraniálnej hypertenzie vrátane závažnej alebo opakujúcej sa bolesti hlavy, porúch videnia alebo tinnitu. Ak sa vyskytne idiopatická intrakraniálna hypertenzia, má sa zväziť ukončenie liečby mesalazínom.

Kontrolné vyšetrenia (pečenné testy, kontrola funkcie obličiek a vyšetrenie krvi) sa odporúča vykonať 14 dní po začatí liečby, potom ešte dve alebo tri kontrolné vyšetrenia v 4 týždňových intervaloch. Ak sú nálezy normálne, ďalšie kontrolné vyšetrenia sa majú vykonať každé tri mesiace. V prípade, že sa vyskytnú ďalšie chorobné príznaky, kontrolné vyšetrenia je treba vykonať okamžite.

Mesalazín po kontakte s bieliacim prostriedkom obsahujúcim chlórnan sodný môže spôsobiť červeno hnedé sfarbenie moču (napr. v toaletách čistených chlórnanom sodným nachádzajúcim sa v určitých bielizniach).

4.5 Liekové a iné interakcie

Niekoľko štúdií preukázalo zvýšený výskyt myelosupresívnych účinkov pri použití kombinovanej liečby Pentasy s azatioprínom, 6-merkaptopurínom alebo tioguanínom; zistilo sa, že k interakciám

dochádza, ale ich mechanizmus nie je dosiaľ úplne objasnený. Preto sa odporúča pravidelné sledovanie bielych krviniek a následná úprava dávkovacieho režimu tiopurínov.

Mesalazín môže znížiť antikoagulačný účinok warfarínu, ale dôkaz o tejto interakcii nie je dostatočný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Počas gravidity a laktácie je nutné Pentasu používať opatrne a len v tých prípadoch, kedy podľa zhodnotenia lekára očakávaný prínos liečby prevyšuje jej potenciálne riziko. Aj samotné črevné zápalové ochorenie môže zvýšiť riziká ovplyvňujúce tehotenstvo.

Gravidita

O mesalazíne je známe, že prechádza placentárnou bariérou a jeho koncentrácia v pupočníkovej plazme je nižšia ako koncentrácia v materskej plazme. Metabolit mesalazínu, acetylmisalazín, sa nachádza v obdobnej koncentrácii v pupočníkovej a materskej plazme.

Štúdie na zvieratách s perorálnym mesalazínom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Neuskutočnili sa žiadne primerané a dobre kontrolované štúdie, ktoré by boli zamerané na podávanie Pentasy tehotným ženám. Limitované publikované údaje u žien užívajúcich mesalazín nepreukázali zvýšený celkový výskyt vrodených malformácií. Niektoré údaje poukazujú na zvýšený výskyt predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu a nízkej pôrodnej hmotnosti; no tieto nežiaduce účinky súvisia taktiež s aktívnym črevným zápalovým ochorením.

U novorodencov, ktorých matky boli liečené Pentasou, sa pozorovali poruchy krvi (pancytopénia, leukopénia, trombocytopenia a anémia).

Ojedinelý prípad zlyhania obličiek bol hlásený u novorodenca po dlhodobom užívaní vysokých dávok mesalazínu (2 – 4 g perorálne) matkou počas tehotenstva.

Dojčenie

Misalazín sa vylučuje do materského mlieka. Koncentrácia misalazínu v materskom mlieku je nižšia ako v krvi matky, pričom koncentrácia jeho metabolitu, acetylmisalazínu, sa zdá byť rovnaká alebo vyššia. Doteraz je málo skúseností s perorálnym použitím misalazínu u dojčiacich žien. Nevykonali sa žiadne kontrolované štúdie počas dojčenia. U dojčiat nemožno vylúčiť reakcie z precitlivenosti, ako je napríklad hnačka. Ak sa u dojčaťa objaví hnačka, dojčenie treba ukončiť.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázal vplyv misalazínu na fertilitu samcov a samičiek.

Počas užívania misalazínu bola veľmi zriedkavo hlásená oligospermia (reverzibilná), pozri časť 4.8.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pentasa nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách medzi najčastejšie nežiaduce reakcie patrili: hnačka, nauzea, bolesť brucha, bolesť hlavy, vracanie a vyrážka.

Príležitostne sa môžu vyskytovať hypersenzitívne reakcie a lieková horúčka. V súvislosti s liečbou misalazínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) (pozri časť 4.4).

Po rektálnom použití sa môžu objaviť niektoré lokálne reakcie, ako sú svrbenie, nepríjemný pocit v konečníku a pocit nutkania na stolicu.

Frekvencia nežiaducich účinkov z klinických štúdií a hlásení po uvedení lieku na trh:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému			zmeny krvného obrazu (anémia, aplastická anémia, agranulocytóza, neutropénia, leukopénia (vrátane granulocytopénie), pancytopénia, trombocytopénia a eozinofília (ako súčasť alergickej reakcie))	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívna reakcia, anafylaktická reakcia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty	periférna neuropatia	idiopatická intrakraniálna hypertenzia (pozri časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		myokarditída* a perikarditída*		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			alergické a fibrotické pľúcne reakcie (vrátane dyspnoe, kašľa, bronchospazmu, alergickej alveolitídy, pľúcnej eozinofilie, intersticiálnej choroby pľúc, pľúcnej infiltrácie, pneumonitídy)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, bolesti brucha, nauzea, vracanie, flatulencia	zvýšená amyláza, akútna pankreatitída*	pankolitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšené hladiny transamináz, zvýšené hodnoty parametrov cholestázy (napr. alkalickej fosfatázy, gamaglutamyltransferázy a bilirubínu), hepatotoxicita (vrátane hepatitídy*, cholestatickej hepatitídy, cirhózy, zlyhania pečene)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (vrátane žihľavky a erytematóznej vyrážky)	fotosenzitivita**	alopécia (reverzibilná), alergická dermatitída, multiformný erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			myalgia, artralgia, syndróm podobný lupus erythematosus (systémový lupus erythematosus)	
Poruchy obličiek a močových ciest			porucha renálnych funkcií (vrátane akútnej/chronickej intersticiálnej nefritídy*, nefrotického syndrómu, insuficiencie obličiek)	nefrolitiáza*** zmena farby moču***
Poruchy reprodukčného systému			oligospermia (reverzibilná)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	nepríjemný pocit v konečníku a podráždenie v mieste aplikácie, svrbenie, tenezmus		lieková horúčka	

* Mechanizmus mesalazínom vyvolanej myokarditídy, perikarditídy, pankreatitídy, nefritídy a hepatitídy nie je známy, môže však byť alergického pôvodu.

** Fotosenzitivita: U pacientov s existujúcimi ochoreniami kože, ako je atopická dermatitída a atopický ekzém, sú hlásené závažnejšie reakcie.

*** Pre ďalšie informácie pozri časť 4.4.

Je dôležité vedieť, že niektoré z týchto ochorení môžu súvisieť so samotným črevným zápalovým ochorením.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Akútna toxicita u zvierat: Jednorazová perorálna dávka až 5 g mesalazínu na 1 kg telesnej hmotnosti u prasiat alebo jednorazová intravenózna dávka 920 mg mesalazínu na 1 kg telesnej hmotnosti u potkanov nemali letálne následky.

Akútna toxicita u človeka: K dispozícii sú len obmedzené klinické skúsenosti pri predávkovaní Pentasou, ktoré nepokazujú na renálnu alebo hepatálnu toxicitu. Avšak, keďže Pentasa je aminosalicylát, môžu sa objaviť symptómy salicylátovej toxicity ako sú poruchy acidobázickej rovnováhy, hyperventilácia, pľúcny edém, vracanie, dehydratácia a hypoglykémia. Symptómy predávkovania salicylátmi sú dobre opísané v literatúre.

Hlásené boli prípady, kedy pacienti užívali dávky 8 g denne počas mesiaca bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov.

Neexistuje špecifické antidotum a liečba je symptomatická a podporná. Liečba v nemocnici zahŕňa dôsledné sledovanie renálnych funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroidná, črevné antiinfektíva a antiflogistiká, črevné protizápalové

liečivá, ATC kód: A07EC02

Mesalazín je aktívnou zložkou sulfasalazínu, ktorý sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby.

Výsledky klinických štúdií ukazujú, že podstatou terapeutického účinku mesalazínu používaného perorálne a rektálne je skôr jeho lokálne pôsobenie na zápalom postihnuté tkanivo čreva, než jeho systémové pôsobenie. Na základe dostupných informácií možno predpokladať, že závažnosť črevného zápalu u pacientov s ulceratívnou kolitídou, ktorí sa liečia mesalazínom, nepriamo úmerne koreluje so slizničnou koncentráciou mesalazínu.

U pacientov so zápalovým črevným ochorením dochádza v zápalom postihnutom tkanive čreva k zvýšenej migrácii leukocytov, abnormálnej produkcii cytokínov, zvýšenej produkcii metabolitov kyseliny arachidonovej, predovšetkým leukotriénu B4 a zvýšenej tvorbe voľných radikálov. Mechanizmus účinku mesalazínu nie je úplne objasnený, predpokladá sa zapojenie mechanizmov ako aktivácia γ -formy PPAR receptorov (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) a inhibícia jadrového faktora kappa B (NF- κ B) v črevnej sliznici. Mesalazín vykazuje *in vitro* a *in vivo* farmakologické účinky, ktoré vedú k inhibícii chemotaxie leukocytov, zníženiu produkcie cytokínov a leukotriénov a k odstraňovaniu voľných radikálov. Zatiaľ nie je známe, ktorý z týchto mechanizmov a či vôbec niektorý z nich, výrazným spôsobom ovplyvňuje klinickú účinnosť mesalazínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Terapeutické pôsobenie mesalazínu závisí s najväčšou pravdepodobnosťou od lokálneho kontaktu mesalazínu s postihnutou oblasťou sliznice čreva.

Klyzmy Pentasy slúžia na zabezpečenie vysokej koncentrácie mesalazínu v distálnej časti črevného traktu a nízkej systémovej absorpcie. Klyzmy dosahujú a pokrývajú zostupnú časť hrubého čreva.

Absorpcia

Absorpcia je po rektálnej aplikácii nízka a závisí od dávky, liekovej formy a rozsahu rozptýlenia. Pri meraní obsahu mesalazínu v moči zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že za rovnovážnych podmienok pri dávke 2 g (2-krát 1 g) Pentasy denne sa vstrebalo približne 15 – 20 % dávky.

Distribúcia

Väzba mesalazínu na bielkoviny je približne 50 %, zatiaľ čo acetylmesalazín sa viaže asi z 80 %.

Biotransformácia

Mesalazín sa metabolizuje tak presystémovo v sliznici čreva, ako aj systémovo v pečeni na N-acetylmesalazín (acetylmesalazín) predovšetkým prostredníctvom N-acetyltransferázy 1 (NAT-1). K určitej acetylácii dochádza aj pôsobením baktérií hrubého čreva. Acetylácia sa zdá byť nezávislou od fenotypu pacienta ako acetylátora.

Eliminácia

Mesalazín a acetylmesalazín sa vylučujú močom a stolicou. Močom sa vylučuje predovšetkým acetylmesalazín.

Ukázalo sa, že systémová absorpcia po podaní klyzmy Pentasy sa výrazne znižuje u pacientov s ulceróznou kolitídou v akútnom štádiu v porovnaní s pacientmi v remisii.

U pacientov s porušenou funkciou pečene a obličiek môže výsledné zníženie rýchlosti eliminácie a zvýšenie systémovej koncentrácie mesalazínu zvýšiť nebezpečenstvo nefrotoxických nežiaducich reakcií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxické účinky na obličky boli dokázané u všetkých živočíšnych druhov. Dávky a plazmatické koncentrácie u potkanov a opíc, pri ktorých neboli pozorované toxické účinky (NOAEL – *No*

Observed Adverse Effect Level), boli 2 až 7,2 násobne vyššie ako dávky používané u ľudí.

V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne významné toxické účinky na tráviaci trakt, pečeň alebo krvotvorbu.

Testy *in vitro* a *in vivo* nepreukázali žiadne mutagénne alebo klastogénne účinky. Štúdie karcinogenity na myšiach a potkanoch nepreukázali zvýšený výskyt nádorov súvisiacich s užívaním lieku.

Štúdie na zvieratách s perorálnym mesalazínom nepreukázali priamy alebo nepriamy škodlivý účinok na fertilitu, graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Mesalazín nepredstavuje riziko pre životné prostredie v dávkach predpísaných na použitie pacientom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát edetanu disodného
disiričitan sodný
octan sodný
čistená voda
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.
Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyetylénová fľaštička s aplikátorom vložená do zataveného alumíniového vrečka plneného dusíkom, polyetylénové ochranné vrečko.

Veľkosť balenia: 7 fľaštičiek + 7 polyetylénových ochranných vreciek

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom

Klyzmy sú chránené vrecúškom z hliníkovej fólie a musia sa použiť bezprostredne po otvorení.
Pentasa klyzma môže spôsobiť sfarbenie bielizne.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0319/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026