

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PENTASA 1 g comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat cu eliberare prelungită conține mesalazină 1 g

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate de formă ovală, de culoare alb-gri până la maro-deschis, marmorate, ștanțate pe ambele fețe cu logo „Pentasa”

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Colită ulceroasă
- Boală Crohn

4.2 Doze și mod de administrare

Mode de administrare: orală

Doze

Comprimatele nu trebuie mestecate sau zdrobite. Pentru a ușura administrarea, comprimatele se pot dizolva în 50 ml apă rece. Se amestecă și se administrează imediat.

Colită ulceroasă-Boală activă

Adulți

Se recomandă de regulă dozaj individualizat, maxim 4 g mesalazină zilnic, în doză unică sau în prize divizate.

Colită ulceroasă-Tratament de întreținere

Adulți

Se recomandă dozaj individualizat, maxim 2 g mesalazină zilnic, în doză unică sau în prize divizate.

Boala Crohn – boală activă și tratament de întreținere

Adulți

Se recomandă dozaj individualizat, maxim 4 g mesalazină zilnic, în prize divizate.

Copii

Documentația referitoare la administrarea la copii cu vârsta între 6-18 ani este redusă.

Colită ulceroasă-Boală activă

Copii cu vârsta de 6 ani și mai mare: Se recomandă dozaj individualizat, începând cu 30-50 mg/kg/zi în prize divizate, doza maximă recomandată fiind de 75 mg mesalazină/kg/zi, în prize divizate. Doza zilnică nu trebuie să depășească doza zilnică maximă pentru adult.

Colită ulceroasă-Tratament de întreținere

Copii cu vârsta de 6 ani și mai mare: Se recomandă dozaj individualizat, începând cu 15-30 mg/kg/zi în prize divizate. Doza zilnică nu trebuie să depășească doza zilnică recomandată pentru adult.

În general, se recomandă ca jumătate din doza pentru adulți să fie administrată la copii cu masa corporală până la 40 kg; doza pentru adult se poate administra copiilor cu masa corporală peste 40 kg.

Boala Crohn – boală activă

Copii cu vârsta de 6 ani și mai mare: Se recomandă dozaj individualizat, începând cu 30-50 mg/kg/zi în prize divizate, doza maximă recomandată fiind de 75 mg mesalazină/kg/zi, în prize divizate. Doza zilnică nu trebuie să depășească doza zilnică maximă pentru adult.

Boala Crohn – tratament de întreținere

Copii cu vârsta de 6 ani și mai mare: Se recomandă dozaj individualizat, începând cu 15-30 mg/kg/zi în prize divizate. Doza zilnică nu trebuie să depășească doza zilnică recomandată pentru adult.

În general, se recomandă ca jumătate din doza pentru adulți să fie administrată la copii cu masa corporală până la 40 kg; doza pentru adult se poate administra copiilor cu masa corporală peste 40 kg.

4.3 Contraindicații

PENTASA este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la mesalazină sau la oricare dintre excipienți
- Hipersensibilitate cunoscută la salicilați
- Insuficiență hepatică și/sau renală severă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Majoritatea pacienților care prezintă intoleranță sau hipersensibilitate la sulfasalazină poate lua PENTASA fără riscul unor reacții similare. Totuși, se recomandă administrarea cu precauție la pacienții alergici la sulfasalazină (risc de alergii la salicilați). În caz de reacții de intoleranță acută, respectiv crampe abdominale, durere abdominală acută, febră, cefalee severă și erupție cutanată, tratamentul trebuie oprit imediat.

Administrarea se face cu precauție la pacienții cu funcție hepatică afectată. Parametrii funcției hepatice, cum ar fi ALT sau AST, trebuie evaluați înainte de și în timpul tratamentului, la latitudinea medicului curant.

Medicamentul nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală. Funcția renală se monitorizează constant prin măsurarea creatinemiei mai ales în faza inițială de tratament. Statusul urinar (benzi de testare) trebuie determinat înainte de și în timpul tratamentului, la latitudinea medicului curant. Nefrotoxicitatea indusă de mesalazină trebuie suspectată la pacienții care dezvoltă disfuncții renale în timpul tratamentului. În vederea utilizării concomitente a celorlalți agenți nefrotici cunoscuți este necesară o frecvență mai mare a monitorizării funcției renale.

Pacienții cu boli pulmonare, în particular cu astm, trebuie să fie foarte atent monitorizați pe parcursul unei serii de tratament.

Au fost raportate rareori reacții de hipersensibilitate cardiacă induse de mesalazină (miocardita și pericardita). Discrazii sanguine grave au fost raportate în cazuri foarte rare sub tratament cu mesalazină. Înainte de și în timpul tratamentului se recomandă efectuarea unui test sanguin pentru hemoleucograma cu

formulă, la latitudinea medicului curant. După cum se arată în secțiunea referitoare la interacțiuni, tratamentul concomitent cu mesalazină poate crește riscul de discrazie sanguină la pacienții tratați cu azatioprină sau 6-mercaptopurină sau tioguanină (vezi pct. 4.5). Tratamentul trebuie oprit dacă există suspiciuni sau semne evidente ale acestor reacții adverse.

În general, teste de urmărire sunt recomandate la 14 zile după începerea tratamentului, urmate de alte două până la trei teste la intervale de 4 săptămâni. Dacă rezultatele sunt normale, testele de urmărire trebuie efectuate o dată la fiecare trei luni. Dacă apar simptome suplimentare, aceste teste trebuie efectuate imediat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mai multe studii au evidențiat o frecvență crescută a efectelor mielosupresive în cazul administrării Pentasa în asocieră cu azatioprină sau 6-mercaptopurină sau tioguanină, și o interacțiune pare să existe, totuși, mecanismul din spatele interacțiunii nu este încă pe deplin cunoscut. Se recomandă monitorizarea regulată a celulelor albe din sânge, iar regimul de dozaj al tiopurinelor trebuie ajustat corespunzător.

Există dovezi, nu foarte puternice, că mesalazina ar putea diminua efectul anticoagulant al warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

PENTASA se utilizează cu precauție în timpul sarcinii și alăptării, doar dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscurile posibile.

Sarcina:

Mesalazina traversează bariera placentară, iar concentrația sa în plasma cordonului ombilical este mai mică decât concentrația la nivelul plasmei materne. Metabolitul acetil-mesalazina se găsește în aceeași concentrație în cordonul ombilical și în plasma maternă.

Pe baza mai multor studii observaționale, nu au fost raportate efecte teratogene și nu există dovezi ale unui risc semnificativ al utilizării la om. Studiile la animale tratate cu mesalazină orală nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală. Tulburări hematologice (pancitopenie, leucopenie, trombocitopenie și anemie) au fost raportate la nou-născuți ale căror mame fuseseră tratate cu Pentasa.

Insuficiența renală la un nou născut a fost raportată într-un singur caz, după utilizarea de lungă durată a unei doze mari de (2-4 g, oral) în timpul sarcinii.

Alăptarea:

Mesalazina se excretă în laptele matern. Concentrația mesalazinei în laptele matern este mai mică decât concentrația sanguină, dar metabolitul său acetil-mesalazină apare în concentrații similare sau mai mari. Experiența utilizării mesalazinei orale la femeile care alăptează este limitată. Nu s-au efectuat studii controlate cu PENTASA în timpul alăptării. Reacțiile de hipersensibilitate, cum este sindromul diareic la sugar, nu pot fi excluse. În cazul în care sugarul prezintă diaree, alăptarea trebuie oprită.

Datele obținute în urma administrării la animale arată că mesalazina nu are efect asupra fertilității la femele și masculi.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

PENTASA are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice sunt diaree, greață, durere abdominală, cefalee, vărsături și erupție cutanată.

Pot apărea ocazional reacții de hipersensibilitate și febră medicamentoasă.

Reacții locale cum sunt pruritul, disconfortul rectal și iritația intestinală dureroasă ar putea apărea după administrarea rectală.

Frecvența efectelor adverse, pe baza rezultatelor studiilor clinice și rapoartelor de supraveghere post-marketing:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$)	Foarte rare ($< 1/10\ 000$)	De frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Eozinofilie (ca parte a reacției alergice), Modificarea valorilor hemogramei (anemie, anemie aplastică, leucopenie (inclusiv granulocitopenie și neutropenie), trombocitopenie, agranulocitoză, pancitopenie)	
Tulburări ale sistemului imunitar			Pancolită	Reacție de sensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli	Neuropatie periferică	
Tulburări cardiace		Miocardită* și pericardită*		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Reacții alergice pulmonare și fibrotice (inclusiv dispnee, tuse, bronhospasm, alveolită alergică, eozinofilie pulmonară, boală pulmonară interstițială, infiltrat pulmonar, pneumonită)	
Tulburări gastrointestinale	Diaree, durere abdominală, greață, vărsături	Amilază crescută, pancreatită acută*, flatulență		
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice, parametrilor colestazei și bilirubinei,	

			hepatotoxicitate (inclusiv hepatită*, colestază hepatică, ciroză, insuficiență hepatică)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată (inclusiv urticarie și rash eritematos)		Alopecie reversibilă	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, artralgie, reacții asemănătoare lupusului eritematos	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Afectarea funcției renale (inclusiv nefrită interstițială* (acută/cronică), sindrom nefrotic, insuficiență renală), colorație a urinei	
Tulburări ale sistemului reproducător			Oligospermie (reversibilă)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				Febră medicamentoasă

*Mecanismul apariției miocarditei și pericarditei, pancreatitei, nefritei interstițiale și hepatitei induse de mesalazină nu este cunoscut, dar poate avea o origine alergică.
Este important de reținut că o parte din aceste reacții adverse pot fi atribuite bolii inflamatorii intestinale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Toxicitate acută la animale

Doze unice de mesalazină de până la 5 g/kg administrate oral la porc sau o doză unică de mesalazină de 920 mg/kg administrată intravenos la șobolan nu au fost letale.

Toxicitate acută la om

Experiența clinică este limitată în cazul supradozării cu Pentasa, care nu indică toxicitate renală sau hepatică. Nu există un antidot specific, iar tratamentul este simptomatic și de susținere. Au fost raportate cazuri de pacienți tratați cu doze zilnice de 8 grame timp de o lună care nu au înregistrat efecte adverse.

Managementul supradozajului

În cazul în care se constată supradozajul cu mesalazină, se întrerupe imediat administrarea și se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale în spital, precum și monitorizarea constantă a funcției renale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare intestinale, codul ATC: A07EC02

Mecanismul de acțiune și efectul farmacodinamic

Mesalazina este componentul activ al sulfasalazinei care a fost utilizată timp îndelungat în tratamentul colitei ulceroase și bolii Crohn.

Pe baza studiilor clinice s-a constatat că valoarea terapeutică a mesalazinei administrată oral sau intrarectal, se datorează mai degrabă efectului antiinflamator local intestinal decât efectului sistemic.

Creșterea migrației leucocitare, producția anormală de citokine, creșterea producției metaboliților acidului arahidonic (leucotriene B4 în special) și creșterea radicalilor liberi în țesutul intestinal inflammat sunt prezente la toți pacienții cu boli inflamatorii intestinale.

Mesalazina are in vitro și in vivo următoarele efecte: inhibă chemotaxia leucocitelor, scade producția de citokine și leucotriene și scade producția de radicali liberi. Mecanismul de acțiune al mesalazinei nu este bine determinat.

Riscul de apariție a cancerului colorectal este ușor crescut la pacienții suferinzi de colită ulceroasă. Efectele mesalazinei observate în modele experimentale și la biopsiile efectuate la pacienți susțin rolul mesalazinei în prevenirea apariției cancerului colorectal asociat colitei, cu reglarea negativă (down regulation) atât a căilor de semnalizare dependente, cât și a celor independente de inflamație, implicate în dezvoltarea cancerului colorectal asociat colitei.

Cu toate acestea, datele provenite din metaanalize nu furnizează date clinice concordante cu privire la beneficiile mesalazinei în riscul de carcinogenază asociat colitei ulceroase.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectul terapeutic al mesalazinei depinde de contactul local al medicamentului cu zona afectată a mucoasei intestinale.

Comprimatele cu eliberare prelungită de PENTASA conțin microgranule de mesalazină acoperite cu etilceluloză. După administrare și dezintegrarea comprimatului, mesalazina este eliberată continuu din microgranule de la duoden până la rect în orice condiții intestinale de pH.

La o oră de la administrare, microgranulele sunt prezente în duoden independent de administrarea concomitentă de alimente. Timpul mediu de tranzit intestinal este de 3-4 ore la voluntarii sănătoși.

Metabolizare

Mesalazina este metabolizată în N-acetil-mesalazină (acetil-mesalazină) presistemic în mucoasa intestinală și sistemic în ficat. Acetilarea pare să fie independentă de fenotipul de acetilator al pacientului. Are loc, de asemenea, o acetilare datorită bacteriilor colonice

Acetil-mesalazina este considerată clinic și toxicologic inactivă, deși acest lucru trebuie confirmat.

Absorbție

S-a constatat că 30 –50% din doza orală este absorbită predominant din intestinul subțire.

Mesalazina este detectabilă în plasmă după 15 minute de la administrare. Concentrația plasmatică maximă se atinge după 1-4 ore de la administrare și descrește gradual fiind nedetectabilă la 12 ore după administrare.

Curba concentrației plasmatică a acetil-mesalazinei este similară dar concentrația este în general mai ridicată și eliminarea mai lentă.

Viteza plasmatică a metabolizării acetil-mesalazinei la mesalazină după administrarea orală variază de la 3,5 la 1,3 după ingerarea unei doze zilnice de 500 mg x3 și 2g x3 respectiv, implicând o acetilare saturabilă dependentă de doză.

Concentrația plasmatică a mesalazinei este de aproximativ 2 μmol/l, 8 μmol/l și 12 μmol/l după administrarea unei doze zilnice de 1,5 g, 4 g și respectiv 6 g. Pentru acetil-mesalazină concentrația corespunzătoare este de 6 μmol/l, 13 μmol/l și 16 μmol/l.

Tranzitul și eliberarea mesalazinei după administrarea orală sunt independente de ingerarea concomitentă de alimente, în timp ce absorbția sistemică poate fi redusă.

Distribuție

Mesalazina și acetil-mesalazina nu traversează bariera hemato-encefalică. Legarea de proteinele plasmatică este de 50% pentru mesalazină și 80% pentru acetil-mesalazină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al mesalazinei este de aproximativ 40 minute și al acetil-mesalazinei de 70 minute. Datorită eliberării continue a mesalazinei din PENTASA de-a lungul tractului intestinal, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu poate fi determinat după administrarea orală. Testele arată că o concentrație constantă este atinsă după 5 zile de tratament oral.

Atât mesalazina cât și acetil-mesalazina se excretă prin urină (în special acetil-mesalazina) și fecale.

Grupuri speciale de pacienți

Eliberarea mesalazinei după administrarea orală este slab afectată de modificările fiziopatologice din cadrul bolii inflamatorii intestinale cum ar fi diareea sau creșterea acidității intestinale. O reducere a absorbției sistemice la 20-25% din doza zilnică a fost observată la pacienții cu tranzit intestinal accelerat. În aceste condiții s-a observat o creștere a excreției în fecale.

La pacienții cu afectare a funcțiilor renală și hepatică are loc o scădere a ratei de eliminare cu creșterea concentrației plasmatică, ceea ce duce la creșterea riscului de reacții adverse nefrotoxice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efecte toxice renale au fost demonstrate la toate speciile testate. În general dozele toxice depășesc dozele terapeutice utilizate la om cu un factor de 5-10.

Nu au fost observate efecte toxice semnificative asupra tractului gastro-intestinal, ficatului sau sistemului hematopoetic la animale.

In vitro și *in vivo* studiile nu au evidențiat efecte mutagenice. Studiile la șobolani nu au arătat o creștere a incidenței tumorilor legată de mesalazină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă (K 30)

Etilceluloză

Stearat de magneziu

Talc

Celuloză microcristalină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 6 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring GmbH,
Wittland 11, D-24109 Kiel, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12513/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.