

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pentasa 1000 mg supozitoare

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare supozitor conține 1000 mg mesalazină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Supozitoare

Supozitoare oblongi, de culoare albă până la cafeniu murdar.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Proctita ulceroasă

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

*Adulți:*

Puseu acut

Doza recomandată este de 1 g mesalazină (1 supozitor) de 1-2 ori zilnic, timp de 2-4 săptămâni.

Tratament de întreținere

Doza recomandată este de 1 g mesalazină (1 supozitor) o dată pe zi.

Se recomandă o vizită la toaletă imediat înaintea administrării supozitoarelor.

*Copii*

Administrarea la copii este insuficient documentată, iar experiența administrării la această categorie de vârstă este redusă.

**4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la mesalazină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate 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 nefrotoci 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 asociere 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, numai după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern-risc potențial la făt, doar dacă beneficiul tratamentului depășește riscurile posibile.

##### *Sarcina:*

Mesalazina traversează bariera placentară, iar concentrația sa în plasma cordonului ombilical reprezintă o zecime din concentrația la nivelul plasmii 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 oral 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 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.

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

Este puțin probabil ca utilizarea Pentasa să afecteze capacitatea 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:

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 la &lt; 1/10)</b>	<b>Rare (≥ 1/10000 la &lt; 1/ 1000)</b>	<b>Foarte rare (&lt; 1/10000)</b>	<b>De frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)</b>
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	
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.

Pot să apară reacții adverse locale cum ar fi prurit și disconfort rectal, senzație imperioasă de defecație.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.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.

În cazul în care se constată supradozajul cu mesalazină, se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale în spital, precum și monitorizarea constantă a funcției renale. Se recomandă perfuzie cu soluții electrolitice pentru a stimula diureza.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antiinflamatorii intestinali, acid aminosalicilic și agenți similari, codul ATC: A07EC02.

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.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Caracteristici generale ale substanței active*

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

Administrarea Pentasa supozitoare determină o concentrație crescută de mesalazină în rect și o absorbție sistemică scăzută.

#### *Biotransformare*

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

Acetil-mesalazina este considerată clinic și toxicologic inactivă.

#### *Absorbție*

Absorbția după administrarea rectală este scăzută, depinzând de doză, formulare și dispersare. Bazat pe datele din studiile clinice, la voluntarii sănătoși tratați cu o doză de 2 g mesalazină zilnic, absorbția este de 10%.

#### *Distribuție*

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

#### *Eliminare*

Atât mesalazina cât și acetil-mesalazina se excretă în urină și fecale. Excreția urinară se face în special pentru acetil-mesalazină.

#### Grupuri speciale de pacienți

La pacienții cu afectare a funcțiilor renale și hepatice are loc o scădere a ratei de eliminare cu creșterea concentrației plasmatice ceea ce duce la creșterea riscului de reacții adverse nefrotice.

### **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  
Macrogol 6000  
Stearat de magneziu  
Talc

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 4 blistere din Al/Al a câte 7 supozitoare și o cutie de plastic cu 28 dispozitive de protecție a degetului.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament 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**

8670/2016/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2016

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