

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Pentasa 2 g zrnca s podaljšanim sproščanjem

Pentasa 4 g zrnca s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 2 g ali 4 g mesalazina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca s podaljšanim sproščanjem

Belo-siva do svetlo belo-rjava zrnca.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Blagi do zmerni ulcerozni kolitis.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ulcerozni kolitis

#### **Odrasli**

*Aktivna bolezen*

Individualno odmerjanje, do 4 g mesalazina enkrat na dan ali v 2 do 4 deljenih odmerkih.

*Vzdrževalno zdravljenje*

Individualno odmerjanje. Priporočeni odmerek je 2 g mesalazina enkrat na dan.

#### **Pediatrična populacija:**

Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani.

Podatkov o učinkovitosti pri otrocih, starih od 6 do 18 let, je malo.

Otroci, stari 6 let in starejši:

*Aktivna bolezen:* Odmerek je treba določiti individualno. Zdravljenje naj se začne z odmerkom od 30 do 50 mg/kg/dan v deljenih odmerkih. Največji odmerek je 75 mg/kg/dan v deljenih odmerkih. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 4 g/dan (največji odmerek za odrasle).

*Vzdrževalno zdravljenje:* Odmerek je treba določiti individualno. Zdravljenje naj se začne z odmerkom od 15 do 30 mg/kg/dan v deljenih odmerkih. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 2 g/dan (priporočeni odmerek za odrasle).

Splošno priporočilo je, da lahko otroci s telesno maso do 40 kg prejmejo polovico odmerka za odrasle, otroci s telesno maso večjo od 40 kg pa celoten odmerek za odrasle.

Način uporabe  
peroralna uporaba

*Zrnc se ne sme žvečiti.*

*Vsebinsko vrečice je treba stresti v usta (na jezik) in zrnca pogoltniti s pomočjo vode ali pomarančnega soka. Lahko pa se celotna vsebina vrečice vzame z jogurtom in se takoj zaužije.*

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na mesalazin, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali salicilate.  
Huda okvara jeter in/ali ledvic.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih, ki so preobčutljivi za sulfasalazin, je potrebna previdnost (tveganje za alergijo na salicilate).

V povezavi z zdravljenjem z mesalazinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). V primeru pojava akutnih simptomov intolerance, kot so trebušni krči, bolečina v trebuhu, zvišana telesna temperatura in hud glavobol in/ali ob prvem pojavu znakov in simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaji in lezije na sluznicah, ali drugih znakih preobčutljivosti, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvaro delovanja jeter. Parametre delovanja jeter, kot sta ALT ali AST, je potrebno ovrednotiti pred zdravljenjem in med zdravljenjem glede na oceno lečečega zdravnika.

Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic in pri bolnikih s hemoragično diatezo. Delovanje ledvic je treba redno nadzirati (npr. merjenje serumskega kreatinina), še posebej v začetku zdravljenja. Urinski test (z merilnimi lističi) je potrebno izvesti pred zdravljenjem in med zdravljenjem glede na oceno lečečega zdravnika. Če se med zdravljenjem pojavi ledvična disfunkcija, je treba posumiti na pojav toksičnih učinkov mesalazina za ledvice. Pri sočasni uporabi drugih zdravil s toksičnim učinkom za ledvice, kot so nesteroidna protivnetna zdravila in azatioprin, se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov za ledvice.

Pri bolnikih z aktivno peptično razjedo je treba zdravilo uporabljati previdno.

Bolnike s pljučnimi boleznimi, še posebej astmatike, je potrebno med zdravljenjem zelo pozorno spremljati, prosimo glejte poglavje 4.8.

Redko so poročali o pojavu preobčutljivostnih reakcij srca zaradi mesalazina (miokarditis in perikarditis). O pojavu resnih krvnih diskrazij, povezanih z uporabo mesalazina, so poročali zelo redko (glejte poglavje 4.5). Krvne preiskave (diferencialno krvno sliko) je potrebno izvesti pred in med zdravljenjem po presoji lečečega zdravnika. V primeru suma ali dokaza za pojav teh neželenih učinkov je treba zdravljenje prekiniti.

Pri uporabi mesalazina, so poročali o primerih nefrolitiaz, vključno s kamni iz 100-odstotnega mesalazina. Priporočljivo je, da med zdravljenjem zagotovite ustrezen vnos tekočine.

Kot okvirno vodilo je priporočena kontrola 14 dni po začetku zdravljenja in potem še 2 do 3-krat s 4 tedenskimi časovnimi razmiki. Če so izvidi normalni, zadoščajo kontrole na vsake 3 mesece, če pa se pojavijo dodatni znaki bolezni, je potrebno takoj opraviti ustrezne preiskave.

Mesalazin lahko po stiku z belilom iz natrijevega hipoklorita povzroči rdeče-rjavo obarvanje urina (npr. v straniščih, očiščenih z natrijevim hipokloritom, ki ga vsebujejo nekatera belila).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pentasa in azatioprinom, 6-merkaptopurinom ali tiogvaninom so poročali o večji pogostnosti mielosupresije, zato medsebojnega delovanja ni mogoče izključiti, vendar pa mehanizem te interakcije ni pojasnjen. Priporočljiv je reden nadzor belih krvnih celic, režim odmerjanja tiopurinov pa je treba ustrezno prilagoditi.

Obstajajo šibki dokazi, da bi lahko mesalazin zmanjšal antikoagulantno delovanje varfarina.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zdravila Pentasa se med nosečnostjo in dojenjem ne sme uporabljati, razen če zdravnik meni, da so možne koristi zdravljenja večje od možnih tveganj. Sama osnovna bolezen (vnetna bolezen črevesa) lahko poveča tveganje za neželen izid nosečnosti.

Nosečnost: Mesalazin prehaja skozi placentarno bariero in njegova koncentracija v popkovnični plazmi je nižja od koncentracije v materini plazmi. Metabolit acetil-mesalazin najdemo v podobnih koncentracijah v popkovini in materini plazmi. Študije peroralne uporabe mesalazina na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov zdravila na gestacijo, razvoj zarodka in ploda, porod ali postnatalni razvoj. Ni ustreznih in dobro kontroliranih študij o uporabi zdravila Pentasa pri nosečnicah. Omejeni objavljeni podatki na ljudeh o mesalazinu ne kažejo na povečanje celokupnega deleža prirojenih malformacij. Nekateri podatki kažejo na povečan delež prezgodnjega rojstva, mrtvorojenosti in majhne porodne teže. Vendar so ti neželeni izidi nosečnosti povezani tudi z aktivno vnetno boleznijo črevesa.

Pri novorojencih mater, ki so se zdravile z zdravilom Pentasa, so poročali o boleznih krvi (levkopenija, trombocitopenija in anemija).

Poročali so o enem primeru ledvične odpovedi pri novorojenčku matere, ki je bila v času nosečnosti na dolgotrajni terapiji z velikimi odmerki mesalazina (2–4 g, peroralno).

Dojenje: Mesalazin se izloča v materino mleko. Koncentracija mesalazina v materinem mleku je nižja kot v materini krvi, presnovek acetil-mesalazin pa se pojavlja v podobnih ali višjih koncentracijah. Nadzorovane študije z zdravilom Pentasa pri doječih materah niso bile izvedene. Doslej je izkušenj s peroralno uporabo mesalazina pri doječih materah malo. Preobčutljivostnih reakcij, kot je driska, ni mogoče izključiti. Če se pri dojenčku pojavi driska, je potrebno dojenje prekiniti.

Plodnost: Podatki o mesalazinu pri živalih ne kažejo nobenega učinka na moško in žensko plodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravljenje z zdravilom Pentasa nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila:

Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih preskušanjih so bili driska, navzea, bolečina v trebuhu, glavobol, bruhanje in kožni izpuščaj. Občasno se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije in z zdravilom povzročena zvišana telesna temperatura, poročali so tudi o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.4).

*Pogostnost neželenih učinkov temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj in farmakovigilančnih poročil*

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Redki ≥ 1/10.000 do ≤ 1/1.000	Zelo redki ≤ 1/10.000	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			spremenjena krvna slika (anemija, aplastična anemija, agranulocitoza, nevtropenija, levkopenija (vključno z granulocitopenijo), pancitopenija, trombocitopenija in eozinofilija (kot del alergijske reakcije))	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostna reakcija vključno z anafilaktično reakcijo	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	periferna nevropatija  benigna intrakranialna hipertenzija pri mladostnikih	
Srčne bolezni		miokarditis* perikarditis*	perikardialni izliv	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			alergijski alveolitis, alergijske in fibrozne pljučne reakcije (vključno z dispnejo, kašljem, bronhospazmom, pljučna eozinofilija, intersticijska pljučna bolezen, pljučni infiltrati, pljučnica)	
Bolezni prebavil	driska bolečina v trebuhu navzea bruhanje napenjanje	akutni pankreatitis* zvišana vrednost amilaze (kri in/ali urin)	pankrolitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišana vrednost jetrnih encimov, parametrov holestaze in	

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Redki ≥ 1/10.000 do ≤ 1/1.000	Zelo redki ≤ 1/10.000	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
			bilirubina toksični učinki za jetra (vključno s hepatitisom*, holestatskim hepatitisom, cirozo, odpovedjo jeter)	
Bolezni kože in podkožja	kožni izpuščaj (vključno z urtikarijo in eritematoznim izpuščajem)	fotosenzitivnost**	(reverzibilna) alopecija, Quinckejev edem, alergijski dermatitis, multififormni eritem	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija artralgija reakcije podobne eritematoznemu lupusu	
Bolezni sečil			okvara delovanja ledvic (vključno z intersticijskim nefritisom* (akutni in kronični), nefrotskim sindromom, ledvično insuficienco (akutna/kronična)) sprememba barve urina***	nefrolitiaz****
Motnje reprodukcije in dojk			oligospermija (reverzibilna)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			z zdravilom povzročena zvišana telesna temperatura	

(\*) Mehanizem delovanja mesalazina pri nastanku miokarditisa, perikarditisa, pankreatitisa, nefritisa in hepatitisa ni znan, lahko pa bi bil alergijskega izvora.

(\*\*) Fotosenzitivnost: pri bolnikih z obstoječimi kožnimi obolenji, kot sta atopijski dermatitis in atopični ekcem, so poročali o resnejših reakcijah

(\*\*\*) Za več informacij glejte poglavje 4.4.

Pomembno je upoštevati, da je številne od teh neželenih učinkov mogoče pripisati tudi sami vnetni bolezni črevesa.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje pri živalih: Enkratni intravenski odmerek 920 mg/kg mesalazina pri podganah in enkratni peroralni odmerki do 5 g/kg mesalazina pri prašičih niso bili smrtni.

Izkušnje pri človeku: Na voljo so omejene klinične izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila Pentasa zrnca, ki pa ne kažejo toksičnih učinkov za ledvice ali jetra. Ker je zdravilo Pentasa aminosalicilat, se lahko pojavijo simptomi zastrupitve s salicilati. Simptomi prevelikega odmerjanja salicilatov so dobro opisani v literaturi.

Obstajajo poročila o bolnikih, ki so ves mesec jemali peroralni odmerek mesalazina 8 gramov dnevno brez neželenih učinkov.

Specifičnega antidota ni. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje v bolnišnici vključuje pozorno spremljanje delovanja ledvic.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s protivnetnim delovanjem v črevesju, aminosalicilna kislina in njeni derivati, oznaka ATC: A07EC02

Mesalazin je aktivna komponenta sulfasalazina, ki se že več let uporablja za zdravljenje ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni.

Kaže, da je terapevtska vrednost mesalazina bolj povezana z lokalnim delovanjem na vneto črevesno tkivo kot pa s sistemskim učinkom. Na voljo so podatki, ki kažejo, da je resnost vnetja debelega črevesa pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so se zdravili z mesalazinom, obratno sorazmerna s koncentracijami mesalazina v sluznici.

Pri bolnikih z vnetno boleznijo črevesa je prisotna povečana migracija levkocitov, nenormalna tvorba citokinov, povečana tvorba presnovkov arahidonske kisline, predvsem levkotriena B<sub>4</sub>, in povečana tvorba prostih radikalov v vnetem črevesnem tkivu. Mehanizem delovanja mesalazina ni povsem jasen, čeprav sta v črevesni sluznici vpletena mehanizma, kot sta aktivacija gama receptorja, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR- $\gamma$ ) in inhibicija jedrnega faktorja kapa B (NF- $\kappa$ B). Mesalazin s svojim farmakološkim delovanjem *in vitro* ter *in vivo* zavira kemotakso levkocitov, zmanjša tvorbo citokinov in levkotriena ter prispeva k odstranjevanju prostih radikalov. Trenutno ni znano, kateri izmed teh mehanizmov, če sploh kateri, ima prevladujočo vlogo pri klinični učinkovitosti mesalazina.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je tveganje za razvoj raka debelega črevesa in danke nekoliko večje. Opaženi učinki mesalazina v eksperimentalnih modelih in biopsijskih vzorcih bolnikov podpirajo vpliv mesalazina pri preprečevanju razvoja s kolitisom povezanega raka debelega črevesa in danke. Takšen vpliv mesalazina naj bi bil posledica zaviranja tako od vnetja odvisnih kot od vnetja neodvisnih signalnih poti, vpletenih v razvoj s kolitisom povezanega raka debelega črevesa in danke. Kljub temu pa podatki iz meta-analiz (študije z referenčnimi populacijami in brez referenčnih populacij) dajejo nekonsistentne klinične podatke o koristih mesalazina pri kancerogenem tveganju, povezanem z ulceroznim kolitisom.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Splošne lastnosti zdravilne učinkovine

**Porazdelitev in lokalna razpoložljivost:** Terapevtska aktivnost mesalazina je najverjetneje odvisna od lokalnega stika zdravila z obolelim delom črevesne sluznice.

Pentasa zrnca s podaljšanim sproščanjem vsebujejo mikrozrnca mesalazina z etilcelulozno oblogo. Obložena mikrozrnca preidejo v dvanajstnik znotraj ene ure po zaužitju, neodvisno od sočasno zaužite hrane. Mesalazin se neprekinjeno sprošča iz obloženih mikrozrnc skozi celoten gastrointestinalni trakt pri katerih koli enteralnih pogojih pH.

**Absorpcija:** Biološko razpoložljivost zdravila Pentasa po peroralni aplikaciji je na podlagi podatkov izolacije odmerka iz urina pri zdravih prostovoljcih mogoče oceniti na približno 30%. Najvišje plazemske koncentracije so dosežene v 1-6 urah po odmerku. Režima odmerjanja mesalazina enkrat na dan (1 x 4 g/dan) in dvakrat na dan (2 x 2 g/dan) imata primerljivo sistemsko izpostavljenost (AUC) v obdobju 24 ur, kar kaže na neprekinjeno sproščanje mesalazina iz zdravila v obdobju zdravljenja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 5 dneh zdravljenja s peroralnim vnosom zdravila.

	Enkratni odmerek		Stanje dinamičnega ravnovesja	
	c <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (h·ng/mL)	c <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (h·ng/mL)
mesalazin				
2 g dvakrat na dan	5103,51	36,456	6803,70	57,519
4 g enkrat na dan	8561,36	35,657	9742,51	50,742

Molekulska masa mesalazina: 153,13 g/mol; acetil-mesalazina: 195,17 g/mol.

Prehod in sproščanje mesalazina po peroralnem vnosu nista odvisna od sočasnega uživanja hrane, sistemsko izpostavljenost pa se lahko zviša.

**Porazdelitev:** Mesalazin in acetil-mesalazin ne prehajata skozi hematoencefalno bariero. Vezava mesalazina na proteine je približno 50-odstotna, acetil-mesalazina pa približno 80-odstotna.

**Biotransformacija:** Mesalazin se presnovi tako predsistemske v črevesni sluznici kot tudi sistemsko v jetrih do N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazin) predvsem z NAT-1. Nekaj acetilacije poteče tudi preko delovanja bakterij v debelem črevesu. Zdi se, da je acetilacija neodvisna od acetilatorskega fenotipa bolnika. Razmerje med presnovkom acetil-mesalazinom in mesalazinom v plazmi se po peroralnem vnosu giblje od 3,5 (po dnevnom odmerku 500 mg × 3) do 1,3

(po dnevnem odmerku  $2 \text{ g} \times 3$ ), kar kaže, da je acetilacija odvisna od odmerka in je morda podvržena saturaciji.

**Izločanje:** Zaradi neprekinjenega sproščanja mesalazina vzdolž celotnega prebavnega trakta razpolovnega časa izločanja po peroralnem vnosu ni mogoče določiti. Ko pa formulacije ni več prisotne v gastrointestinalnem traktu, znaša plazemski razpolovni čas neobloženega mesalazina po peroralni ali intravenski aplikaciji približno 40 minut, acetyl-mesalazina pa približno 70 minut.

### **Lastnosti pri bolnikih**

Patofiziološke spremembe, ki so značilne za akutno fazo vnetne bolezni črevesa, kot sta npr. driska ali povečana kislost črevesa, imajo le malo vpliva na razpoložljivost peroralno zaužitega mesalazina na sluznici črevesa. Pri bolnikih s pospešenim prehodom skozi črevo so opazili 20 do 25 % izločanje dnevnega odmerka z urinom, prav tako pa so opazili tudi ustrezno večje izločanje z blatom.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksični učinki na ledvice so bili dokazani pri vseh testiranih vrstah. Pri podganah in opicah so odmerki in plazemske koncentracije pri odmerku, pri katerem ni opaženih neželenih učinkov (NOAEL) za 2-7,2-krat presegle vrednosti, uporabljene pri ljudeh.

Pri testnih sistemih *in vitro* ter študijah *in vivo* mutagenih učinkov niso ugotovili. Študije tumorogenega potenciala pri podganah niso pokazale večje pojavnosti tumorjev zaradi uporabe te učinkovine.

Študije s peroralnim mesalazinom, izvedene na živalih, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost, brejost, razvoj zarodkov in plodov, kotitev ali postnatalni razvoj.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

etilceluloza  
povidon

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti  
Zrnca je treba uporabiti takoj po odprtju vrečice.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vrečice iz poliestra/aluminija/polietilena nizke gostote.

Velikosti pakiranja:

2 g vrečica: 1 x 60, 1 x 120, 1 x 10 vrečic  
4 g vrečica: 1 x 20, 1 x 30, 1 x 50, 1 x 100 vrečic

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.



## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/12/01236/001-007

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 09.02.2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 17.02.2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24. 11. 2023