SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pentasa 1 g rektalna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (100 ml suspenzije) sadrži 1 g mesalazina
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rektalna suspenzija.
Bijela do žućkasta suspenzija s pH vrijednošću između 4,4 i 5,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

U odraslih za liječenje ulceroznog proktosigmoiditisa (distalni oblik ulceroznog kolitisa).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Odrasli
Preporučena doza iznosi 1 g mesalazina (1 pojedinačno opremljeni spremnik), jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija
Lijek nije namijenjen za primjenu u djece. Učinkovitost primjene Pentasa 1 g rektalne suspenzije u djece još nije utvrđena, podaci su ograničeni. Postoji vrlo malo iskustava o primjeni ovog lijeka u djece (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega
Preporučuje se oprez u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Lijek se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti 4.4). Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega je kontraindicirana (vidjeti 4.3).

Način primjene
Za rektalnu primjenu.

Neposredno prije primjene rektalne suspenzije preporučuje se isprazniti crijeva. Spremnik sa suspenzijom je zaštićen vrećicom od aluminijske folije i treba ga upotrijebiti neposredno nakon otvaranja.
Rektalnu suspenziju treba prije upotrebe zagrijati na oko 37°C i dobro protresti. Aplikator se radi lakšeg umetanja može navlažiti vazelinom. Bolesnik treba leći na lijevi bok i nježno umetnuti aplikator u rektum što je dublje moguće. Sadržaj se isprazni stiskanjem plastičnog spremnika, koji mora ostati stisnut sve dok se aplikator ne izvuče iz rektuma. Bolesnik neka ostane ležati još neko vrijeme kako bi se spriječilo otjecanje suspenzije iz crijeva. Nakon primjene izbjegavati defekaciju,

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

po mogućnosti 8 sati kako bi se postigao optimalni učinak, stoga se preporučuje suspenziju primijeniti prije spavanja.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na mesalazin, salicilate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Teško oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Većina bolesnika koji ne podnose ili su preosjetljivi na sulfasalazin mogu uzimati lijek Pentasa bez rizika od sličnih reakcija. Međutim, preporučuje se oprezno liječiti bolesnike alergične na sulfasalazin (rizik od alergije na salicilate). U slučaju akutnih reakcija nepodnošenja kao što su akutna abdominalna bol, abdominalni grčevi, vrućica, jaka glavobolja i osip mora se odmah prekinuti s liječenjem.

Teške kožne nuspojave
Zabilježene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane s liječenjem mesalazinom.
Liječenje mesalazinom treba prekinuti pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških kožnih reakcija, kao što je osip na koži, mukozne lezije ili bilo koji drugi znak preosjetljivosti.

Preporučuje se oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Jetrene enzime poput ALT i AST potrebno je kontrolirati prije i za vrijeme liječenja, u skladu s prosudbom nadležnog liječnika.

Oštećenje bubrega
Lijek se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, te u bolesnika s hemoragijskom dijatezom. Funkciju bubrega potrebno je redovito pratiti (npr. kreatinin u serumu), osobito tijekom početne faze liječenja. Urin je potrebno kontrolirati (pomoću kontrolne trakice) prije i za vrijeme liječenja, u skladu s prosudbom nadležnog liječnika. Na mesalazinom izazvanu nefrotoksičnost treba posumnjati u bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvije oštećenje funkcije bubrega. Liječenje mesalazinom treba odmah prekinuti ako se funkcija bubrega pogorša. Kod istodobne primjene drugih poznatih nefrotoksičnih lijekova kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi i azatioprin može se povećati rizik od bubrežnih reakcija zbog čega je potrebno učestalije pratiti funkciju bubrega.

Oprez se preporučuje u bolesnika s aktivnim peptičkim ulkusom.

Bolesnike s plućnim bolestima, osobito astmom, potrebno je vrlo pažljivo pratiti tijekom liječenja; vidjeti dio 4.8.

Mesalazinom izazvane reakcije preosjetljivosti koje zahvaćaju srce (miokarditis i perikarditis) rijetko su prijavljene. Uz mesalazin su rijetko prijavljene ozbiljne krvne diskrazije (vidjeti dio 4.5). Prije i tijekom liječenja preporučuje se napraviti diferencijalnu krvnu sliku, u skladu s prosudbom nadležnog liječnika. Kao što je navedeno u dijelu 4.5, istodobno liječenje mesalazinom može povećati rizik od krvne diskrazije u bolesnika koji primaju azatioprin, 6-merkaptopurin ili tiogvanin. Liječenje treba prekinuti u slučaju sumnje ili znakova ovih nuspojava.

Idiopatska intrakranijalna hipertenzija
U bolesnika koji su primali mesalazin prijavljena je idiopatska intrakranijalna hipertenzija (*pseudotumor cerebri*). Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome idiopatske intrakranijalne hipertenzije,

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

uključujući jaku ili ponavljajuću glavobolju, smetnje vida ili tinitus. Ako se pojavi idiopatska intrakranijalna hipertenzija potrebno je razmotriti prekid liječenja mesalazinom.

Slučajevi nefrolitijaze prijavljeni su prilikom primjene mesalazina, uključujući kamence sa 100 %-tnim udjelom mesalazina. Preporučuje se osigurati odgovarajući unos tekućine prilikom liječenja.

Sukladno smjernici, 14 dana nakon početka liječenja preporučuje se učiniti testove za praćenje bolesnika kao pokazatelj, a zatim daljnja 2 do 3 testa u intervalima od 4 tjedna. Ako su nalazi uredni, kontrolne testove treba provoditi svaka 3 mjeseca. U slučaju da se pojave dodatni simptomi, potrebno je odmah napraviti kontrolne testove.

Mesalazin može prouzročiti promjenu boje urina u crvenosmeđu nakon kontakta s bjelilom natrijevim hipokloritom (npr. u toaletu koji je očišćen natrijevim hipokloritom koji je sastojak određenih bjelila).

Pedijatrijska populacija
Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece jer nema dovoljno iskustva te su dostupni podaci o učinkovitosti rektalne primjene mesalazina u djece ograničeni.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uz kombiniranu terapiju lijekom Pentasa i azatioprinom, 6-merkaptopurinom ili tiogvaninom u nekoliko ispitivanja se pokazala veća učestalost mijelosupresivnog učinka i čini se da postoji interakcija, međutim, mehanizam u podlozi te interakcije nije potpuno ustanovljen. Preporučuje se redovito pratiti broj leukocita i u skladu s time prilagoditi režim doziranja tiopurina.

Postoje neki dokazi da mesalazin može smanjiti antikoagulantni učinak varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Podaci o primjeni mesalazina u trudnica su ograničeni te stoga Pentasa rektalnu suspenziju tijekom trudnoće i dojenja treba primjenjivati oprezno i to isključivo ako, po mišljenju liječnika, korist liječenja nadilazi potencijalne rizike. Podležeće stanje (upalna bolest crijeva) može povećati rizik vezan uz ishod trudnoće.

Trudnoća
Mesalazin prolazi placentarnu barijeru i njegova koncentracija u serumu umbilikalne krvi iznosi jednu desetinu koncentracije u serumu majke. Metabolit acetil-mesalazin pronađen je u istoj koncentraciji u serumu umbilikalne krvi i serumu majke.
Ispitivanja na životinjama s peroralnim oblikom mesalazina nisu ukazala na direktne ili indirektne štetne učinke vezane uz trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postporađajni razvoj. Ne postoje odgovarajuća kontrolirana istraživanja upotrebe Pentase u trudnih žena. Neki podaci ukazuju na povećanu stopu preranog porođaja, mrtvorođenčadi i smanjene porođajne težine, no za sada nije jasno koliko nepovoljnim ishodima doprinosi terapija, a koliko sama aktivna upalna bolest crijeva..
U novorođenčadi majki liječenih Pentasom zabilježeni su krvni poremećaji (pancitopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija).
U jednom izoliranom slučaju, nakon dugotrajne uporabe visokih doza mesalazina (2-4 g peroralno) tijekom trudnoće, prijavljeno je zatajenje bubrega u novorođenčeta.

Dojenje
Mesalazin se izlučuje u majčinom mlijeku. Koncentracija mesalazina u mlijeku je niža od one u krvi majke, dok je metabolit acetilmesalazin prisutan u sličnim ili povećanim koncentracijama. Iskustva s liječenjem dojilja oralnim mesalazinom su ograničena. Kontrolirana ispitivanja primjene mesalazina tijekom dojenja nisu provedena. U dojenčadi se reakcije preosjetljivosti poput proljeva ne mogu isključiti. Ako dojenče dobije proljev, dojenje treba prekinuti.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Plodnost:
Ispitivanja mesalazina na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).
Zabilježena je reverzibilna oligospermija kod muškaraca (vidjeti dio 4.8).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije vjerojatan utjecaj Pentasa rektalne suspenzije na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila:

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima bile su proljev, mučnina, bolovi u abdomenu, glavobolja, povraćanje i osip.
Ponekad mogu nastupiti reakcije preosjetljivosti i vrućica uzrokovana lijekom.

Zabilježene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nek-rolizu (TEN), povezane s liječenjem mesalazinom (vidjeti dio 4.4.).

Nakon rektalne primjene mogu nastupiti lokalne reakcije poput svrbeža, rektalne nelagode i poriva na defekaciju.

Učestalost nuspojava, na temelju kliničkih ispitivanja i prijava u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet je razvrstana prema sljedećoj konvenciji:
Vrlo često (≥1/10)
Često (≥1/100 i <1/10)
Manje često (≥1/1000 i <1/100)
Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Vrlo rijetko (<1/10 000)
Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Organski sustav	Kategorije učestalosti			
	Često	Rijetko	Vrlo rijetko	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sustava			promjene u krvnoj slici: anemija, aplastična anemija, agranulocitoza, neutropenija, leukopenija (uključujući granulocitopeniju), pancitopenija, trombocitopenija i eozinofilija (kao dio alergijske reakcije)	
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti poput anafilaktičke reakcije	
Poremećaji živčanog	glavobolja	omaglica	periferna neuropatija	idiopatska intrakranijalna

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

sustava				hipertenzija (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji		miokarditis* perikarditis*	perikardijalni izljev	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			alergijske i fibrozne plućne reakcije (uključujući dispneju, kašljanje, bronhospazam, alergijski alveolitis, plućnu eozinofiliju, intersticijsku bolest pluća, plućnu infiltraciju, pneumonitis)	
Poremećaji probavnog sustava	proljev, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, flatulencija	povišene vrijednosti amilaza (u krvi i/ili urinu), akutni pankreatitis*	pankolitis	
Poremećaji jetre i žuči			povišeni jetreni enzimi, povišeni kolestatski parametri (npr. alkalna fosfataza, gamaglutamiltranferaza i bilirubin), hepatotoksičnost (uključujući hepatitis*, kolestatski hepatitis, cirozu, zatajenje jetre)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip (uključujući urtikariju, eritematozni osip), reverzibilna alopecija	fotoosjetljivost**	alopecija, alergijski egzantem, multiformni eritem, Quinckeov edem	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) , reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			mijalgija, artralgija, sindrom sličan eritematoznom lupusu	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			oštećenje funkcije bubrega (uključujući akutni i kronični intersticijski nefritis**, nefrotski sindrom, insuficijenciju bubrega)	nefrolitijaza*** promjena boje mokraće***

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			oligospermija (reverzibilna)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	nelagoda u anusu i nadraženost na mjestu primjene, svrbež anusa, rektalni tenezam		vrućica uzrokovana lijekom	

(*) mehanizam mesalazinom izazvanih miokarditisa i perikarditisa, pankreatitisa, nefritisa i hepatitisa nije poznat, ali ti poremećaji mogu biti alergijskog porijekla.
(**) fotoosjetljivost: teže reakcije su zabilježene kod bolesnika s prethodno utvrđenim stanjima kože kao što su atopički dermatitis i atopički ekcem.
(***)vidjeti dio 4.4 za dodatne informacije.

Važno je imati na umu da se neki od ovih poremećaja mogu pripisati i samoj upalnoj bolesti crijeva.

Opis odabranih nuspojava
Fotoosjetljivost
Teže reakcije zabilježene su u bolesnika s postojećim kožnim bolestima kao što su atopijski dermatitis i atopijski ekcem.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Iskustva s predoziranjem Pentasom su ograničena i ne ukazuju na bubrežnu ili jetrenu toksičnost. No budući da je Pentasa aminosalicilat, mogu se pojaviti simptomi trovanja salicilatom, kao što su mučnina, povraćanje, tinitus, hiperventilacija, tahikardija, poremećaji acidobazne ravnoteže, dehidracija, neurološki poremećaji, hiperpireksija, plućni edem i drugi.

Liječenje predoziranja:
Nema specifičnog antidota i liječenje predoziranja je potporno i simptomatsko. Liječenje u bolnici obuhvaća pomno praćenje funkcije bubrega.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Crijevni protuupalni lijekovi, aminosalicilna kiselina i slični lijekovi ATK oznaka: A07 EC02

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci:
Mesalazin je djelatni sastojak sulfasalazina, koji se već godinama koristi u liječenju ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Na temelju kliničkih podataka se čini da se terapijska vrijednost mesalazina nakon peroralne i nakon rektalne primjene temelji na njegovom lokalnom djelovanju na upaljeno tkivo crijeva, a ne na sistemskom djelovanju.

U bolesnika s upalnom bolesti crijeva dolazi do pojačane migracije leukocita, abnormalne produkcije citokina, pojačane produkcije metabolita arahidonske kiseline (posebno leukotrijena B4) i pojačanog formiranja slobodnih radikala u upaljenom tkivu crijeva. Mehanizam djelovanja mesalazina nije u potpunosti razjašnjen iako postoje pretpostavke o mehanizmima kao što su aktiviranje ekspresije peroksisom proliferator-aktiviranih receptora gama (PPAR-γ) i inhibicija nuklearnog faktora kapa B (NF-κB) u mukozi crijeva. Farmakološki učinci mesalazina *in vitro* i *in vivo* inhibiraju kemotaksiju leukocita, reduciraju produkciju citokina i leukotrijena i vežu slobodne radikale. U ovom trenutku nije poznato prevladava li i koji od ovih mehanizama u kliničkoj djelotvornosti mesalazina.

Kod oboljelih od ulceroznog kolitisa blago je povećan rizik obolijevanja od kolorektalnog karcinoma (KRK). Opaženi učinci mesalazina u eksperimentalnim modelima i prilikom biopsije u bolesnika podupiru ulogu mesalazina u prevenciji KRK-a povezanog s kolitisom, s obzirom na negativnu regulaciju signalnih putova i ovisnih i neovisnih o upali uključenih u razvoj KRK-a povezanog s kolitisom. No, podaci iz metaanaliza, uključujući i referentnu i nereferentnu populaciju, rezultiraju nedosljednim kliničkim informacijama o koristi mesalazina vezano uz rizik od karcinogeneze povezane s ulceroznim kolitisom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Opće karakteristike djelatne tvari
Raspoloživost i lokalna dostupnost:
Svrha primjene Pentasa rektalne suspenzije je postizanje visoke koncentracije mesalazina u distalnom dijelu crijeva, sve do i uključujući silazno debelo crijevo, te niska sistemska apsorpcija.

Apsorpcija
Apsorpcija nakon rektalne primjene je niska, ali ovisi o dozi, formulaciji i dosegu širenja. Prema analizi urina zdravih dobrovoljaca, u stanju dinamičke ravnoteže i uz dnevnu dozu od 2 g (1 g x 2), apsorpcija nakon primjene suspenzije za rektum iznosi 15 do 20%.

Distribucija
Mesalazin i acetil-mesalazin ne prelaze krvno-moždanu barijeru. Vezanje na proteine za mesalazin iznosi oko 50%, a za acetil-mesalazin oko 80%.

Metabolizam
Mesalazin se metabolizira u N-acetil-mesalazin (acetilmesalazin), predsistemski u crijevnoj sluznici i sistemski u jetri, pretežno preko N-acetiltransferaze 1 (NAT-1).
U acetilaciji također djelomično sudjeluju i bakterije u debelom crijevu. Čini se da je acetilacija neovisna o acetilatorskom fenotipu bolesnika.
Vjeruje se da je acetil-melasazin klinički neaktivan, ali to još treba potvrditi.

Eliminacija
Poluvrijeme u plazmi, nakon intravenske primjene, iznosi 40 minuta za mesalazin i približno 70 minuta za acetil-mesalazin.
I mesalazin i acetil-mesalazin se izlučuju urinom i fecesom. Urinom se uglavnom izlučuje acetil-mesalazin.

Karakteristike u bolesnika
Sistemska apsorpcija nakon primjene Pentasa rektalne suspenzije je značajno smanjena u bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom u usporedbi s onima u remisiji.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksično djelovanje na bubrege zabilježeno je u svih testiranih vrsta. Najviša doza koja ne uzrokuje oštećenja te razina u plazmi kod te doze u ispitivanjima kod štakora i majmuna nadilazi terapijsku dozu koja se primjenjuje u ljudi za 2- 7,2 puta.

U životinja nije zabilježena značajna toksičnost vezana uz gastrointestinalni trakt, jetru ili hematopoetski sustav.

In vitro testovi i *in vivo* ispitivanja nisu pokazala mutageno djelovanje ili klastogeni učinak. Ispitivanja tumorogenog potencijala provedena na miševima i štakorima nisu pokazala povezanost lijeka i povećanja incidencije tumora.

Ispitivanja na životinjama s oralnim mesalazinom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost, trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Smatra se da mesalazin ne predstavlja rizik za okoliš kod primjene propisanih doza u bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

dinatrijev edetat,
natrijev metabisulfit,
natrijev acetat,
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, ne držati u hladnjaku, ni smrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

7 pojedinačno opremljenih spremnika (u vrećicama) sa 100 ml suspenzije i nastavkom za aplikaciju, u zaštitnoj vrećici, i 7 plastičnih higijenskih vrećica, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Pentasa suspenzija za rektum može obojati rublje i nužnik.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ferring GmbH
Wittland 11
24109 Kiel
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-296920131

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31.12.2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15.09.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. lipnja 2026.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO