

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pentasa Sachet 1 g depotgranulat
Pentasa Sachet 2 g depotgranulat
Pentasa Sachet 4 g depotgranulat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller 1 g, 2 g eller 4 g mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotgranulat
Vitgrått till ljus vitbrunt granulat

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mild till medelsvår ulcerös kolit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Ulcerös kolit

Vuxna

Aktivt sjukdomstillstånd: Individuell dosering, upp till 4 g mesalazin en gång dagligen eller uppdelat på 2-4 doser.

Underhållsbehandling: Individuell dosering. Rekommenderad dos 2 g mesalazin en gång dagligen.

Pediatrisk population: Det finns endast begränsade kliniska data för användning till barn (6-18 år).

Barn $\geq$ 6 år

Aktivt sjukdomstillstånd: Individuell dosering. Startdos 30-50 mg/kg/dag uppdelat på flera doser. Maxdos: 75 mg/kg/dag uppdelat på flera doser. Total dygnsdos bör inte överskrida 4 g (rekommenderad vuxendos).

Underhållsbehandling: Individuell dosering. Startdos 15-30 mg/kg/dag uppdelat på flera doser. Total dygnsdos bör inte överskrida 2 g (rekommenderad vuxendos).

Allmän rekommendation är halv vuxendos till barn som väger upp till 40 kg och normal vuxendos till dem som väger över 40 kg.

Administreringssätt

Mikrogranulerna får ej tuggas.

Innehållet i dospåsen ska tömmas ut på tungan och sköljas ner med vatten eller apelsinjuice.

Innehållet i dospåsen kan också tas med yoghurt och intas omedelbart.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot salicylater.

Gravt nedsatt lever- och/eller njurfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som är överkänsliga mot sulfasalazin (risk för allergi mot salicylater). Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling. Vid akuta symtom på överkänslighet dvs kramper i buk, buksmärta, feber och svår huvudvärk, och/eller första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinnelesioner eller något annat tecken på överkänslighet, ska behandlingen upphöra omedelbart.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Leverfunktionsparametrar som ALAT eller ASAT bör kontrolleras före och under behandlingen enligt behandlande läkares bedömning.

Nedsatt njurfunktion

Läkemedlet rekommenderas inte för användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos patienter med blödningsbenägenhet. Njurfunktionen bör kontrolleras regelbundet, (t ex genom bestämning av serumkreatinin), speciellt i början av behandlingen. Urinstatus (teststicka) bör bestämmas före och under behandlingen enligt behandlande läkares bedömning. Mesalazininducerad nefrotoxicitet bör misstänkas hos patienter som drabbas av nedsatt njurfunktion under behandlingen. Behandling med mesalazin ska omedelbart avbrytas om njurfunktionen försämras.

Samtidig användning av andra kända nefrotoxiska läkemedel, såsom NSAID-preparat och azatioprin, kan öka risken för njurreaktioner.

Fall av nefrolitiasis har rapporterats vid användning av mesalazin, inklusive stenar med ett mesalazininnehåll på 100%. Det rekommenderas att se till att tillräcklig mängd vätska intas under behandlingen.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med aktivt magsår.

Patienter med lungsjukdom, i synnerhet astma, bör övervakas mycket noga under behandling med Pentasa, se avsnitt 4.8.

Mesalazininducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myo- och perikardit) har rapporterats i sällsynta fall. Allvarlig blod dyskrasi har rapporterats för mesalazin i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.5). Behandlingen ska avbrytas vid misstanke om, eller tecken på, dessa biverkningar. Blodprover för differentialräkning bör tas före och under behandlingen enligt behandlande läkares bedömning.

Idiopatisk intrakraniell hypertoni

Idiopatisk intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som får mesalazin. Patienter bör varnas för tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertoni, inklusive svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar eller tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertoni uppstår, bör utsättning av mesalazin övervägas.

Som riktlinje rekommenderas uppföljning med provtagning 14 dagar efter initiering av behandling, därefter ytterligare två eller tre gånger med 4-veckorsintervaller. Om provsvaren är normala bör uppföljning ske var tredje månad. Om nya symtom uppkommer bör provtagning ske omgående.

Mesalazin kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen efter kontakt med natriumhypoklorit-blekmedel (t ex i toaletter rengjorda med natriumhypoklorit som finns i vissa blekmedel).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Kombinationsterapi med Pentasa och azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin har visat en högre frekvens av myelosuppressiva effekter och en interaktion kan inte uteslutas, mekanismen bakom denna interaktion är dock inte fastställd. Regelbunden kontroll av vita blodkroppar rekommenderas och doseringen av tiopurin ska justeras i förekommande fall.

Det finns tecken på att mesalazin kan minska den antikoagulerande effekten av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Pentasa Sachet ska endast användas under graviditet och amning när läkaren bedömer att de potentiella fördelarna med behandlingen uppväger de möjliga riskerna. Den inflammatoriska tarmsjukdomen i sig kan öka risken för oönskade effekter under graviditet.

Graviditet

Mesalazin passerar placentabarriären och dess koncentration i navelsträngsplasma är lägre än koncentrationen i moderns plasma. Metaboliten acetylmесalazin återfinns i samma koncentrationer i navelsträngen och moderns plasma. Djurstudier med peroralt givet mesalazin tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Det finns inga adekvata välkontrollerade studier beträffande användning av Pentasa hos gravida kvinnor. Begränsade publicerade humandata för mesalazin visar ingen ökning i den totala frekvensen medfödda missbildningar. Vissa data visar en ökad frekvens av tidig födsel, fosterdöd och låg födelsevikt. Emellertid kan dessa graviditetsutfall även förknippas med aktiv inflammatorisk tarmsjukdom.

Rubbningar i blodbild (leukopeni, trombocytopeni, anemi) har rapporterats hos nyfödda vars mödrar behandlats med Pentasa Sachet.

Ett enstaka fall av njursvikt hos det nyfödda barnet har rapporterats efter hög, långvarig dos mesalazin (2-4 g peroralt) under graviditet.

Amning

Mesalazin passerar över i modersmjölk. Mesalazinkoncentrationen är lägre i modersmjölken än i moderns plasma, medan däremot metaboliten acetylmесalazin förekommer i samma eller högre koncentrationer. Inga kontrollerade studier med Pentasa vid amning har utförts. Det finns endast begränsad erfarenhet av peroral administrering hos ammande kvinnor. Överkänslighetsreaktioner såsom diarré kan inte uteslutas. Om det ammade barnet utvecklar diarré ska amningen avslutas.

Fertilitet

Djurdata på mesalazin visar inga effekter på fertiliteten hos män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pentasa har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna observerade i kliniska prövningar är diarré, illamående, buksmärta, huvudvärk, kräkningar och hudutslag. Överkänslighetsreaktioner och läkemedelsinducerad feber kan

uppträda ibland, och allvarliga hudbiverkningar (SCAR), som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling (se avsnitt 4.4).

Biverkningsfrekvens baserad på kliniska prövningar och spontanrapportering

ORGANKLASS	Vanliga ≥1/100, <1/10	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Icke känd (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			Förändring i blodstatus (anemi, aplastisk anemi, agranulocytos, neutropeni, leukopeni (inkl. granulocytopeni), pancytopeni, trombocytopeni och eosinofili (som del av en allergisk reaktion))	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion, anafylaktisk reaktion	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Perifer neuropati, idiopatisk intrakraniell hypertoni (se avsnitt 4.4)	
Hjärtat		Myokardit*, perikardit*	Perikardexsudat	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Allergisk alveolit, allergiska och fibrotiska lungreaktioner (inkl. dyspné, hosta, bronkspasmer, lungeeosinofili, interstitiell lungsjukdom, lunginfiltration, pneumonit)	
Magtarmkanalen	Diarré, buksmärtor, illamående, kräkningar, gasbesvär	Akut pankreatit*, förhöjt amylas (blod och/eller urin)	Pankolit	
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden, kolestasvärden och bilirubin, levertoxicitet (inkl. hepatit*, kolestatisk hepatit, cirros, leversvikt)	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag (inkl. urtikaria, erytematöst utslag)	Fotosensitivitet**	(Reversibel) alopeci, Quinckes ödem, allergisk dermatit, erythema multiforme	Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi, artralgi, SLE- liknande syndrom (Systemisk Lupus Erythematosus)	

ORGANKLASS	Vanliga ≥1/100, <1/10	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Icke känd (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion (inkl. interstitiell nefrit* (akut och kronisk), nefrotiskt syndrom, renal insufficiens (akut/kronisk)), missfärgad urin***	Nefrolitiasis***
Reproduktions- organ och bröstkörtel			Oligospermi (reversibel)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället			Läkemedelsinducerad feber	

(*) Mekanismen vid mesalazininducerad myo- och perikardit, pankreatit, nefrit och hepatit är inte känd, men kan ha allergiskt ursprung.

(**) Fotosensitivitet: Mer allvarliga reaktioner rapporteras hos patienter med befintliga hudsjukdomar såsom atopisk dermatit och atopiskt eksem.

(***) Se avsnitt 4.4 för mer information)

Det är viktigt att observera att flera av dessa biverkningar kan bero på den inflammatoriska tarmsjukdomen i sig.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Erfarenhet hos djur: En intravenös engångsdos av mesalazin på 920 mg/kg till råttor och en oral engångsdos av mesalazin upp till 5 g/kg till gris var inte letal.

Erfarenhet hos människa: Det finns begränsad klinisk erfarenhet från överdosering med Pentasa, som inte visar renal eller hepatisk toxicitet. Eftersom mesalazin är ett aminosalicylat kan symtom på salicylattoxicitet förekomma. Symtom på överdosering av salicylater är väl beskrivet i litteraturen.

Det finns rapporter om patienter som tagit orala doser om 8 gram under en månad utan biverkningar.

Det finns ingen specifik antidot och behandlingen är symtomatisk och stödjande. Behandling på sjukhus omfattar noggrann övervakning av njurfunktionen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer, aminosalicylsyra och liknande medel
ATC kod: A07EC02

Mesalazin utgör den aktiva komponenten av sulfasalazin, som har använts under lång tid för behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Den terapeutiska effekten av mesalazin tycks bero på en lokal effekt på den inflammerade tarmslemhinnan snarare än på en systemeffekt. Det finns uppgifter som tyder på att svårighetsgraden av tarminflammationen hos patienter med ulcerös kolit som behandlas med mesalazin är omvänt korrelerad mot koncentrationen av mesalazin i tarmslemhinnan.

Hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom förekommer ökad leukocytmigration, abnorm cytokinproduktion, ökad produktion av arakidonsyrametaboliter, speciellt leukotrien B₄, och ökad bildning av fria radikaler i den inflammerade tarmvävnaden. Mesalazins verkningsmekanism är fortfarande oklar men omfattar mekanismer såsom aktivering av γ -formen av peroxisomproliferator-aktiverade receptorer (PPAR- γ) och hämning av nukleär faktor-kappa B (NF- κ B) i tarmslemhinnan. Mesalazin har farmakologiska effekter *in vitro* och *in vivo* som hämmar leukocytkemotaxi, minskar cytokin- och leukotrienproduktionen och bildningen av fria radikaler. Det är ännu okänt vilken, om någon, av dessa mekanismer som spelar en framträdande roll för den kliniska effekten av mesalazin.

Risken för kolorektalcancer (CRC) är något förhöjd vid ulcerös kolit. De effekter som observerats av mesalazin i experimentella modeller och ifrån patient-biopsier stödjer att mesalazin förebygger kolit-associerad CRC genom nedreglering av både de inflammationsberoende och de icke-inflammationsberoende signalvägar som är involverade i utvecklingen av kolit-associerad CRC. Data från metaanalyser med populationer både i remission och i skov ger emellertid en inkonsekvent klinisk information kring risk-nyttan av mesalazin i karcinogenesen för ulcerös kolit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska egenskaper hos substansen

Disposition och lokal tillgänglighet: Den terapeutiska aktiviteten hos mesalazin beror sannolikt på en lokal kontakt av läkemedlet med det inflammerade området av tarmslemhinnan.

Pentasa Sachet depotgranulat består av etylcellulosadragerat mikrogranulat av mesalazin. De dragerade mikrogranulerna når tolvfingertarmen inom en timme efter administrering, oberoende av samtidigt födointag. Mesalazin frisätts successivt från mikrogranulerna genom hela magtarmkanalen vid alla pH-förhållanden i tarmen.

Absorption

Biotillgängligheten av mesalazin efter oral administrering uppskattas till ca 30%, baserat på urinutsöndringsdata hos friska försökspersoner. Maximal plasmakoncentration uppnås 1-6 timmar efter dosering. Dosering en gång dagligen (1x4 g/dag) respektive två gånger dagligen (2x2 g/dag) resulterar i en jämförbar systemisk exponering (AUC) under 24 timmar och tyder på en kontinuerlig frisättning av mesalazin från formuleringen under behandlingsperioden. Steady-state uppnås efter 5 dagars behandling med oral administrering.

	Singeldos		Steady-state	
	C _{max} (ng/ml)	AUC 0-24 (h·ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	AUC 0-24 (h·ng/ml)
Mesalazin				
2 g x 2	5103,51	36 456	6803,70	57 519
4 g x 1	8561,36	35 657	9742,51	50 742

Mesalazins molekylvikt: 153,13 g/mol; Acetylmесalazin: 195,17 g/mol

Passagetiden och frisättandet av mesalazin efter oralt intag är oberoende av samtidigt födointag, medan den systemiska exponeringen kan öka.

Distribution

Mesalazin och acetylmесalazin passerar inte blod-hjärnbarriären. Proteinbindningen är cirka 50 % för mesalazin och cirka 80 % för acetylmесalazin.

Metabolism

Mesalazin metaboliseras både lokalt i tarmslemhinnan och systemiskt i levern till N-acetylmесalazin (acetylmесalazin) huvudsakligen via N-acetyltransferas 1. En viss acetylering sker också via kolonbakterier. Acetyleringen tycks vara oberoende av patientens acetylerings-fenotyp. Det metaboliska förhållandet mellan acetylmесalazin och mesalazin i plasma efter oral administrering varierar från 3,5 till 1,3 efter dagliga doser på 500 mg x 3 respektive 2 g x 3, vilket tyder på en dosberoende och mättnadsbar acetylering.

Eliminering

På grund av den successiva frisättningen av mesalazin i magtarmkanalen kan inte elimineringshalveringstiden mätas efter oralt intag. När tabletten lämnat magtarmkanalen är dock halveringstiden i plasma densamma som efter intravenös administrering eller administrering med odragerad tablett, vilket är cirka 40 minuter för mesalazin och cirka 70 minuter för acetylmесalazin.

Patientfaktorer

Patofysiologiska förändringar såsom diarré och ökad surhetsgrad i tarmen vilka observeras i samband med aktiv inflammatorisk tarmsjukdom påverkar endast obetydligt frisättningen av mesalazin till tarmslemhinnan efter oralt intag. Urinutsöndring om 20-25 % av den dagliga dosen har observerats hos patienter med accelererad passagetid i tunntarmen. På samma sätt har en motsvarande ökning av fekal utsöndring observerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Renal toxicitet har visats i alla undersökta species. Doser och plasmakoncentration vid NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) hos råttor och apa överskrider dem hos människa med faktor 2-7,2.

Testsystem *in vitro* och studier *in vivo* har inte visat tecken på mutagena effekter. Den tumörframkallande potentialen har studerats på råttor. Studierna gav inga belägg för någon substansrelaterad ökning av tumörincidensen.

Djurstudier utförda med orala mesalazinformuleringar indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med tanke på fertilitet, graviditet, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etylcellulosa
Povidon.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år
Mikrogranulerna ska användas direkt efter att dospåsen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumfolie, endosbehållare

Förpackningsstorlekar:

1 g dospåse: 1 x 50, 2 x 50, 1 x 100, 3 x 50, 1 x 150 dospåsar

2 g dospåse: 1 x 60, 1 x 120, 1 x 10 dospåsar

4 g dospåse: 20, 30, 50 eller 100 dospåsar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Läkemedel AB

Box 4041

203 11 Malmö

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pentasa Sachet 1 g: 14752 / 2007-08-21

Pentasa Sachet 2 g: 25569

Pentasa Sachet 4 g: 50369

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Pentasa Sachet 1 g 1999-03-12 / 2007-08-21

Pentasa Sachet 2 g 2007-12-07 / 2011-02-28

Pentasa Sachet 4 g 2014-11-27 / 2019-05-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-26