

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pentasa 1 g rektalsuspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

100 ml innehåller 1 g mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Rektalsuspension

Vit till svagt gul suspension med pH 4,4-5,0.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lindrig och medelsvår ulcerös kolit. Proktit och proktosigmoidit.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

100 ml suspension ges rektalt en gång per dygn helst före sänggående. Dosen bör hållas kvar i tarmen helst 8 timmar.

Behandlingsperiodens längd är vanligen 3-6 veckor och bestäms enligt symtom och sigmoidoskopiska fynd.

##### *Pediatrisk population*

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

##### *Behandlingskontroll*

Vid långtidsbehandling bör njurfunktionen regelbundet kontrolleras.

##### Administreringssätt

Ett toalettbesök rekommenderas före administrering av rektalsuspensionen.

Se bipacksedeln för bruksanvisning.

#### 4.3 Kontraindikationer

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

Gravt nedsatt lever- eller njurfunktion.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Blodprover (differentialräkning, leverfunktionsparametrar som ASAT/ALAT, serumkreatinin) och urintest (teststicka) bör tas före och under behandlingen enligt behandlande läkares bedömning. Som

riktlinje rekommenderas uppföljning 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.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som är överkänsliga mot sulfasalazin (risk för allergi mot salicylater). De flesta patienter som är intoleranta eller överkänsliga mot sulfasalazin kan dock använda Pentasa rektalsuspension utan risk för liknande reaktioner. Patienter som tidigare upplevt biverkningar mot läkemedel innehållande sulfasalazin ska hållas under strikt medicinsk övervakning vid påbörjande av behandling med Pentasa. Allvarliga hudbiverkningar, 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 omedelbart avslutas.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Nedsatt njurfunktion

Pentasa rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion. Misstanke om mesalazininducerad nefrotoxicitet ska tas i beaktande om patienten drabbas av nedsatt njurfunktion under behandlingen. Behandling med mesalazin ska omedelbart avbrytas om njurfunktionen försämras.

Samtidig användning av andra kända potentiellt 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.

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

Mesalazininducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myo- och perikardit) har rapporterats i sällsynta fall. Allvarlig bloddyskrasi har rapporterats i mycket sällsynta fall. Samtidig behandling med mesalazin kan öka risken för bloddyskrasi hos patienter som får azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin, se avsnitt 4.5. Behandlingen ska avbrytas vid misstanke om, eller tecken på, dessa biverkningar.

#### 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.

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.

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

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

Preparat som förhöjer tarminnehållets pH kan öka absorptionen av Pentasa i tjocktarmen.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Pentasa ska endast användas under graviditet och amning om den förväntade nyttan överstiger 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 acetylmisalazin återfinns i samma koncentrationer i navelsträngen och moderns plasma. Det finns inga adekvata välkontrollerade studier beträffande användning av Pentasa hos gravida kvinnor. Begränsade publicerade humandata på 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 blodbilden (leukopeni, trombocytopeni, anemi) har rapporterats hos nyfödda vars mödrar behandlats med Pentasa.

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

Djurstudier med peroralt givet mesalazin tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

##### *Amning*

Mesalazin passerar över i modersmjölk. Mesalazinkoncentrationen är lägre i modersmjölken än i moderns plasma, medan däremot metaboliten acetylmisalazin förekommer i samma eller högre koncentrationer. Inga kontrollerade studier med Pentasa vid amning har utförts. Erfarenheten efter peroral administrering hos ammande kvinnor är hittills endast begränsad. Överkänslighetsreaktioner såsom diarré hos spädbarnet 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 med mesalazin är diarré, illamående, buksmärtor, huvudvärk, kräkningar och hudutslag. Överkänslighetsreaktioner och läkemedelsinducerad feber kan uppträda ibland, och allvarliga hudbiverkningar, 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).

Efter rektal administrering kan ibland lokala reaktioner såsom klåda, rektala besvär och trängningar uppträda.

##### *Biverkningsfrekvens baserad på kliniska prövningar och spontanrapportering*

| Organklass | Vanliga<br>( $\geq 1/100$ ,<br><1/10) | Sällsynta<br>( $\geq 1/10\ 000$ ,<br><1/1000) | Mycket sällsynta<br>(<1/10 000) | Ingen känd<br>frekvens (kan inte<br>beräknas utifrån<br>tillgängliga data) |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och |                                       |                                               | Förändring i                    |                                                                            |

| <i>Organklass</i>                             | <i>Vanliga<br/>(<math>\geq 1/100</math>,<br/>&lt;1/10)</i>       | <i>Sällsynta<br/>(<math>\geq 1/10\ 000</math>,<br/>&lt;1/1000)</i> | <i>Mycket sällsynta<br/>(&lt;1/10 000)</i>                                                                                                                                                                                        | <i>Ingen känd<br/>frekvens (kan inte<br/>beräknas utifrån<br/>tillgängliga data)</i>            |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| lymfsystemet                                  |                                                                  |                                                                    | blodstatus (anemi,<br>aplastisk anemi,<br>agranulocytos,<br>neutropeni, leukopeni<br>(inkl.<br>granulocytopeni),<br>pancytopeni,<br>trombocytopeni och<br>eosinofili (som del av<br>en allergisk reaktion))                       |                                                                                                 |
| Immunsystemet                                 |                                                                  |                                                                    | Överkänslighets-<br>reaktion, anafylaktisk<br>reaktion                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |
| Centrala och<br>perifera<br>nervsystemet      | Huvudvärk                                                        | Yrsel                                                              | Perifer neuropati,<br>idiopatisk intrakraniell<br>hypertoni (se<br>avsnitt 4.4)                                                                                                                                                   |                                                                                                 |
| Hjärtat                                       |                                                                  | Myokardit*,<br>perikardit*                                         | Perikardexsudat                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                 |
| Andningsvägar,<br>bröstorg och<br>mediastinum |                                                                  |                                                                    | Allergiska och<br>fibrotiska<br>lungreaktioner (inkl.<br>dyspné, hosta,<br>bronkspasmer,<br>allergisk alveolit,<br>lungeosinofili,<br>interstitiell<br>lungsjukdom,<br>lunginfiltration,<br>pneumonit)                            |                                                                                                 |
| Magtarmkanalen                                | Diarré,<br>buksmärta,<br>illamående,<br>kräkningar,<br>gasbesvär | Akut pankreatit*,<br>förhöjt amylas<br>(blod och/eller<br>urin)    | Pankolit                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                 |
| Lever och<br>gallvägar                        |                                                                  |                                                                    | Transaminasstegring,<br>förhöjning av<br>kolestatiska<br>parametrar<br>(alkalinfosfatas,<br>gammaglutamyl-<br>transferas och<br>bilirubin),<br>levertoxicitet (inkl.<br>hepatit*, kolestatisk<br>hepatit, cirrhos,<br>leversvikt) |                                                                                                 |
| Hud och subkutan<br>vävnad                    | Hudutslag<br>(inkl. urtikaria,<br>erytematöst<br>utslag)         | Fotosensitivitet**                                                 | Reversibel alopeci<br>Quinckes ödem, allergisk<br>dermatit, erythema<br>multiforme                                                                                                                                                | Stevens-Johnsons<br>syndrom (SJS),<br>toxisk epidermal<br>nekrolys (TEN),<br>läkemedelsreaktion |

| Organklass                                                                | Vanliga<br>( $\geq 1/100$ ,<br><1/10)                                                                      | Sällsynta<br>( $\geq 1/10\ 000$ ,<br><1/1000) | Mycket sällsynta<br>(<1/10 000)                                                                                                                    | Ingen känd<br>frekvens (kan inte<br>beräknas utifrån<br>tillgängliga data) |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           |                                                                                                            |                                               |                                                                                                                                                    | med eosinofili och<br>systemiska symtom<br>(DRESS)                         |
| Muskuloskeletala<br>systemet och<br>bindväv                               |                                                                                                            |                                               | Myalgi, artralgi, SLE-<br>liknande syndrom<br>(Systemisk Lupus<br>Erythematosus)                                                                   |                                                                            |
| Njurar och<br>urinvägar                                                   |                                                                                                            |                                               | Försämrad<br>njurfunktion inklusive<br>interstitiell nefrit*<br>(akut och kronisk),<br>nefrotiskt syndrom,<br>renal insufficiens<br>(akut/kronisk) | Nefrolitiasis***,<br>missfärgad<br>urin***                                 |
| Reproduktions-<br>organ och<br>bröstkörtel                                |                                                                                                            |                                               | Oligospermi<br>(reversibel)                                                                                                                        |                                                                            |
| Allmänna symtom<br>och/eller symtom<br>vid<br>administrerings-<br>stället | Utspänd buk,<br>lokala<br>reaktioner<br>såsom klåda,<br>rektala besvär<br>och<br>smärtsamma<br>trängningar |                                               |                                                                                                                                                    |                                                                            |
| Allmänna symtom<br>och/eller symtom<br>vid<br>administrerings-<br>stället |                                                                                                            |                                               | Läkemedelsinducerad<br>feber                                                                                                                       |                                                                            |

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

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

(\*\*\*) Icke känd: Nefrolitiasis och missfärgad urin (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](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

*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 erfarenhet av överdosering med Pentasa, som inte visar renal eller hepatisk toxicitet. Eftersom mesalazin är ett aminosalicylat kan symtom på salicylat-toxicitet 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 arachidonsyremetaboliter, speciellt leukotrien B<sub>4</sub>, och ökad bildning av fria radikaler i den inflammerade tarmvävnaden. Mesalazins verkningsmekanism är fortfarande oklar men omfattar mekanismer såsom aktivering av  $\gamma$ -formen av peroxisomproliferator-aktiverade receptorer (PPAR- $\gamma$ ) och hämning av nukleär faktor-kappa B (NF- $\kappa$ 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.

### **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 rektalsuspension har utformats för att åstadkomma höga koncentrationer av mesalazin i den distala delen av tarmen och en låg systemisk absorption. Man har visat att rektalsuspensionen når fram till och med colon descendens.

Absorption

Absorptionen efter rektal administrering är låg, men beror på dosen, formuleringen och omfånget av spridningen. Minst 15-20 % av dosen absorberas efter administrering av Pentasa rektalsuspension hos friska försökspersoner efter en daglig dos på 2 g (1 g x 2).

Distribution

Mesalazin och acetylmесalazin passerar inte blod-hjärnbarriären. Proteinbindningen är ca 50 % för mesalazin och ca 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. Acetylmесalazin anses vara kliniskt och toxikologiskt inaktivt.

### Eliminering

Halveringstiden i plasma efter intravenös administrering är ca 40 minuter för mesalazin och ca 70 minuter för acetylmесalazin.

Både mesalazin och acetylmесalazin utsöndras via urin och feces. Utsöndringen via urin består till största delen av acetylmесalazin.

### Patientfaktorer

Den systemiska absorptionen efter administrering av Pentasa rektalsuspension har visat sig vara signifikant lägre hos patienter med aktiv ulcerös kolit jämfört med patienter i remission.

Hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion minskar eliminationshastigheten, och den ökade systemkoncentrationen av mesalazin kan innebära en ökad risk för nefrotoxiska biverkningar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Definitiv nefrotoxicitet och möjlig gastrointestinal toxicitet har visats i alla undersökta species. Nefrotoxicitet är tydlig vid doser 5-10 gånger högre än de som givits till människa.

Testsystem *in vitro* och studier *in vivo* har inte visat tecken på mutagena effekter. Den tumörframkallande potentialen har studerats på råttor. Det visades inga tecken på någon substansrelaterad ökning av tumörincidens.

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**

Dinatriumedetat  
Natriummetabisulfit  
Natriumacetattrihydrat  
Renat vatten  
Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Rektalsuspensionen i plastflaskan är skyddad av aluminiumfoliepåsen. Bruten förpackning ska användas omedelbart efter öppnande.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får inte frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

7x100 ml (7x1 g aktiv substans).

Klar polyetenflaska med rektalspets förpackad i en aluminiumfoliepåse.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Rektalsuspensionen kan missfärga tyg och toalettstol.

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**

14430

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1999-09-24

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-09-09

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-06-25