

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PENTASA 1 g peräpuikko

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 peräpuikko sisältää 1g mesalatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Peräpuikko

Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea ja molemmista päistä pyörästetty peräpuikko, mitat 11 mm x 25 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haavainen peräsuolitulehdus.

4.2 Annostus ja antotapa

1 peräpuikko 1-2 kertaa vuorokaudessa 2-4 viikon ajan.

Valmisteen käytöstä lapsille on vähän kokemusta ja sen tehosta lapsille on saatavissa vain rajoitetusti tietoa.

WC:ssä käyntiä suositellaan ennen peräpuikon laittamista peräsuoleen.

Käyttöohje pakkauksessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys mesalatsiinille, jollekin valmisteen sisältämistä apuaineista tai salisylaateille. Maksan tai munuaisten vaikea vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka ovat yliherkkiä sulfasalatsiinille (salisylaattiyliherkkyys). Mikäli ilmaantuu akuutteja siedettävyysoongelmia, kuten vatsakouristuksia, akuuttia vatsakipua, kuumetta, kovaa päänsärkyä ja ihottumaa, hoito on lopetettava heti.

Varovaisuutta tulee noudattaa myös potilailla, joilla on alentunut maksan toiminta. Maksan toimintakokeet kuten ALAT tai ASAT, tehdään hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ennen hoitoa ja sen aikana.

Lääkevalmistetta ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten toimintaa tulee seurata säännöllisesti (esim. seerumin kreatiiniini) etenkin hoidon alkuvaiheessa. Virtsakokeita (liuskatetit) tehdään hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ennen hoitoa ja sen aikana. Mesalatsiinin indusoimaa nefrotoksisuutta tulee epäillä potilailla, joille kehittyy munuaisten vajaatoiminta hoidon aikana. Jos muita tunnettuja munuaistoksisia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, täytyy munuaisten toimintaa seurata tiheämmin.

Potilaita, joilla on keuhkosairaus, erityisesti astma, on seurattava hyvin huolellisesti hoidon aikana.

Mesalatsiinin indusoimia sydämen yliherkkyyksireaktioita (myo- ja perikardiitti) ja vakavia veren dyskrasioita on harvoin raportoitu mesalatsiinin kohdalla. Verikokeita verisolujen erittelylaskentaa varten suositellaan tehtäväksi hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Kuten kohdassa ”yhteisvaikutukset” mainitaan, samanaikainen mesalatsiinihoito saattaa lisätä veren dyskrasian vaaraa atsatiopriinia, 6-merkaptopuriinia tai tioguaaniinia saavilla potilailla (ks. kohta 4.5). Hoito tulee lopettaa, jos epäillään tai havaitaan tällaisia reaktioita.

Nefrolitiaasitapauksia on raportoitu mesalatsiinin käytön yhteydessä koskien myös munuaiskiviä, jotka ovat 100-prosenttisesti mesalatsiinia. On suositeltavaa varmistaa riittävä nesteen saanti hoidon aikana.

Yleisesti ottaen on suositeltavaa tehdä seurantatutkimukset 14 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen vielä 2-3 kertaa 4 viikon välein. Jos löydökset ovat normaalit, seurantatutkimukset tulee tehdä 3 kuukauden välein. Jos uusia oireita ilmenee, tutkimukset on tehtävä heti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun Pentasaa käytetään samanaikaisesti atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin tai tioguaaniinin kanssa, on useissa tutkimuksissa havaittu myelosuppressiivisten vaikutusten voimistuvan. Näiden aineiden välillä näyttää olevan yhteisvaikutusta, vaikkakin yhteisvaikutuksen mekanismi on vielä epäselvä. Valkosolujen säännöllinen seuranta on suositeltavaa ja tiopuriinien annostelua on syytä muuttaa tarvittaessa.

On jonkin verran näyttöä siitä, että mesalatsiini saattaa heikentää varfariinin antikoagulaatiovaikutusta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Pentasa-valmisteita tulee käyttää harkiten raskauden ja imetyksen aikana ja käyttää ainoastaan silloin, kun lääkäri katsoo, että potentiaaliset hyödyt ovat mahdollisia haittoja suuremmat. Itse perussairaus (tulehduksellinen suolistosairaus/IBD) saattaa lisätä raskauden riskejä.

Raskaus

Mesalatsiinin tiedetään kulkeutuvan istukan läpi, ja sen pitoisuus napanuoran veressä on matalampi kuin äidin veressä. Metaboliitti asetyylimosalatsiinin pitoisuus äidin ja napanuoran veressä on sama.

Suun kautta otettavalla mesalatsiinilla tehdyt eläinkokeet eivät antaneet viitteitä suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehitykseen. Pentasan käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Rajoitettu määrä julkaistua kliinistä dataa ei osoita synnynnäisten epämuodostumien suurentunutta riskiä. Osa tutkimuksista viittaa suurentuneisiin määriin ennenaikaisia syntymiä, kuolleena syntyneitä ja alhaisen syntymäpainon omaavia lapsia. Nämä raskauden lopputulemat liitetään kuitenkin myös aktiiviseen tulehdukselliseen suolistosairauteen. Veren kuvan muutoksia (pansytopeniaa, leukopeniaa, trombosytopeniaa, anemiaa) on raportoitu vastasyntyneillä, joiden äitejä hoidettu Pentasa-valmisteella.

Yhdessä yksittäistapauksessa vastasyntyneellä raportoitiin munuaisten vajaatoiminta, kun käytettiin suurta mesalatsiiniannosta (2-4 g suun kautta) pitkään raskauden aikana.

Imetys

Mesalatsiini kulkeutuu äidinmaitoon. Mesalatsiinin konsentraatio on alhaisempi rintamaidossa kuin äidin veressä, kun taas metaboliitti - asetyylimosalatsiini - havaitaan samanlaisina tai korkeampina konsentraatioina.

Oraalisen mesalatsiinin käytöstä imettävillä naisilla on vain vähän kokemusta. Pentasa-valmisteella ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia imettämisen aikana. Ripulin kaltaisia yliherkkyyksireaktioita lapsilla

ei voida sulkea pois. Jos lapselle kehittyy ripuli, on imeytys keskeytettävä.

Hedelmällisyys

Eläintutkimusten perusteella mesalatsiini ei vaikuta miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pentasa-valmisteella ei ole merkityksellistä vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat oraaliseen hoitoon liittyviä, joita selvästi harvemmin todetaan paikallisen hoidon yhteydessä:

Yleisimmät haittavaikutukset kliinisissä kokeissa ovat olleet ripuli, pahoinvointi, mahakivut, päänsärky, oksentelu ja ihottuma.

Yliherkkyysoireita ja lääkekuumetta voi esiintyä.

Rektaalisen annon jälkeen voi esiintyä paikallisia reaktioita, kuten kutinaa, epämukavuuden tunnetta peräsuolella ja ärsytystä.

Haittavaikutusten esiintymiset kliinisten kokeiden ja markkinoilta tulleiden tietojen perusteella on esitetty alla olevassa taulukossa:

Elinjärjestelmä-luokitus	Yleisyys MedDRA-luokituksen mukaan			
	<u>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</u>	<u>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</u>	<u>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</u>	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos			Verenkuvan muutokset kuten: anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi, neutropenia, leukopenia (mukaanlukien granulopenia), pansytopenia, trombositopenia ja eosinifilia (osana allergista reaktiota).	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireita mukaan lukien anafylaktinen reaktio, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Perifeerinen neuropatia	
Sydän		Myo*- ja		

		perikardiitti*		
Hengitystiet, rintakehä ja välikarsina			Allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (esim. hengenahdistus, yskä, bronkospasmi allerginen alveoliitti), keuhkojen eosinofilia, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoinfiltraatio, keuhkotulehdus	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat	Suurentunut amylaasipitoisuus, akuutti haimatulehdus*	Pankoliitti	
Maksa ja sappi			Transaminaasien kohoaminen, kolestaasiparametrien kohoaminen (esim. alkalinen fosfataasi, gamma-glutamyyli-transferaasi ja bilirubiini), maksatoksisuus (sisältäen hepatiitti*, kolestaattinen hepatiitti, kirroosi, maksan vajaatoiminta)	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma (mukaan lukien nokkosihottuma ja punoittava ihottuma)	Valoherkkyys**	Alopesia korjaantuva, allerginen dermatiitti, monimuotoinen punavihoittuma ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihäs- ja nivelkipu, lupus-tyyppinen syndrooma (lupus erythematosus – tyyppinen syndrooma)	
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaistoiminnan häiriöt, (esim. akuutti ja krooninen interstitiaalinfriitti	Nefrolitiaasi (Katso kohta 4.4 lisätietoja varten)

			i*, nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta), virtsan värjäytyminen	
Sukupuolielimet ja rinnat			Oligospermia (korjaantuva)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Epämukava tunne peräsuolen alueella ja annostelupaikan ärsytys, peräaukon kutina, ulostamispakko		Lääkekuume	

(*) Mesalatsiinin indusoiman myo- ja perikardiitin, pankreatiitin, nefriitin ja hepatiitin mekanismi on tuntematon, mutta se voi olla allergista alkuperää.

(**) Valoherkkyys: Vakavammista reaktioista on ilmoitettu potilailla, joilla on aiempi ihosairaus, kuten atooppinen ihotulehdus tai atooppinen ihottuma.

On tärkeää huomata, että useimmat yllä olevista haittavaikutuksista voivat johtua itse inflammatorisesta suolistosairaudesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Valmistemuodosta johtuen yliannostuksen vaara on vähäinen.

Koe-eläimillä

Kerta-annos mesalatsiinia oraalisesti aina 5 g/kg sioille tai intravenoosi kerta-annos mesalatsiinia 920 mg/kg rotille ei ollut letaali.

Tiedot ihmisillä

Pentasan yliannostuksesta on rajoitetusti kliinistä kokemusta, mutta se ei viittaa munuais- tai maksatoksisuuteen. Koska Pentasa on aminosalisylaatti, saattaa oireita salisyalaattien toksisuudesta esiintyä. Salisyalaattien yliannostuksen oireet on kuvattu hyvin kirjallisuudessa. On raporteja, joissa potilas on ottanut 8 g päiväannoksia kuukauden ajan ilman haittavaikutuksia.

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta ja yliannostuksen hoito on oireenmukaista tukihoidoa. Sairaalahoido käsittää munuaisten toiminnan huolellisen seurannan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolistotulehdusten lääkkeet, ATC-koodi: A07EC02.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

On todettu, että mesalatsiini on sulfasalatsiinin aktiivinen yhdiste, jota on käytetty colitis ulcerosan ja Crohnin taudin hoidossa. Kliinisiin kokeisiin perustuen on havaittu, että mesalatsiinin terapeuttinen vaikutus niin oraalisesti kuin rektaalaisesti käytettynä johtuu sen paikallisesta vaikutuksesta tulehtuneeseen suolistokudokseen eikä sen systeemisestä vaikutuksesta. On olemassa tietoa, jonka mukaan koolonin tulehduksen vaikeusaste haavaista koliittia sairastavilla potilailla, joita hoidetaan mesalatsiinilla, korreloi käänteisesti limakalvon mesalamiinikonsentraation kanssa.

Kaikilla potilailla, joilla on tulehduksellinen suoliston sairaus, havaitaan lisääntynyt leukosyyttien kerääntyminen, epänormaali sytokiinituotanto, lisääntynyt arakidonihappojen metaboliittien tuotanto, erityisesti leukotrieni B₄ ja lisääntynyt vapaiden radikaalien muodostuminen tulehtuneessa suoliston kudoksessa. Mesalatsiinin vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, vaikkakin mekanismit kuten γ -muodon peroksisomiproliferaattoreilla aktivoituvien reseptorien (PPAR- γ) aktivointi ja tumatekijä kappa B (NF- κ B) inhibointi suolen limakalvossa on tunnistettu. Mesalatsiinilla on *in-vitro* ja *in-vivo* farmakologisia vaikutuksia, jotka inhiboivat leukosyyttien kemotaksiaa, vähentävät sytokiinin ja leukotrienin tuotantoa ja poistavat vapaita radikaaleja. Tällä hetkellä on epävarmaa, onko millään näistä edellä mainituista mekanismeista dominoiva vaikutus mesalatsiinin kliiniseen tehoon.

5.2 Farmakokineetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Paikallinen esiintyminen

Mesalatsiinin terapeuttinen aktiivisuus on mitä todennäköisemmin riippuvainen sen paikallisesta kontaktista suoliston mukoosan sairastuneessa kohdassa.

Pentasa-peräpuikot ja -peräruiske aikaansaavat suoliston distaaliosaan suuren mesalatsiini-pitoisuuden systeemisen imeytymisen ollessa pientä. Peräpuikot peittävät peräsuolen, kun taas peräruiskeen on todettu saavuttavan ja peittävän laskevan paksusuolen.

Imeytyminen

Rektaalisen annostelun jälkeen imeytyminen on vähäistä, mutta se on riippuvainen annoksesta, koostumuksesta ja siitä miten laajalle alueelle valmiste leviää. Perustuen terveiden koehenkilöiden virtsalöydöksiin steady-state olosuhteissa vuorokausiannoksen ollessa 2 g (1g x 2) noin 10 % annoksesta imeytyy peräpuikkojen kohdalla ja vastaava imeytyvä määrä peräruiskeen kohdalla on 15 - 20 %.

Jakautuminen

Mesalatsiini sitoutuu proteiineihin noin 50 %:sti ja asetyylimosalatsiini noin 80%:sti.

Biotransformaatio

Mesalatsiini metaboloituu sekä pre-systeemisesti suoliston mukoosassa että systeemisesti maksassa N-asetyyli-mesalatsiiniksi (asetyyli-mesalatsiini) pääosin NAT-1 avulla.

Jonkin verran asetylaatiota tapahtuu myös paksusuolen bakteeristossa. Asetyilaatio näyttää olevan riippumaton potilaan asetyloija-fenotyypistä.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaikaa ei voida määrittellä oraalisen annoksen jälkeen, koska mesalatsiini vapautuu Pentasa-depottableteista ja depotrakeista jatkuvasti koko ruuansulatuskanavan alueella.

Kun valmiste on poistunut ruoansulatuskanavasta, on puoliintumisaika plasmassa kuitenkin sama kuin suonsisäisesti annosteltuna tai suun kautta annetulla päällystämättömällä mesalatsiinilla, eli noin 40 minuuttia ja asetyylimosalatsiinilla noin 70 minuuttia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisia munuaisvaikutuksia on havaittu kaikilla testatuilla lajeilla. Rotilla ja apinoilla käytetyt annokset ja plasmakonsentraatiot, joissa haittavaikutuksia ei ilmennyt (NOAELs) ylittivät ihmisillä käytettävät annokset 2-7,2 -kertaisesti.

Eläimillä ei ole havaittu merkitsevää toksisuutta gastrointestinaalikanavassa, maksassa tai hematopieettisessa systeemissä.

In vitro testeissä ja *in vivo* tutkimuksissa ei todettu mutageenisia eikä klastogeenisiä vaikutuksia. Rotalla ja hiirellä tehdyissä tuumorigeenisissä tutkimuksissa ei todettu karsinogeenisiä vaikutuksia.

Mesalatsiinin ei uskota aiheuttavan riskiä ympäristölle annoksilla, joita potilailla käytetään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 6000, povidoni, talkki ja magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

28 peräpuikkoa (Al/Al-läpipainopakkaukset kotelossa)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10993

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.6.1993 / 31.12.1997 / 29.8.2002 / 27.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PENTASA 1 g suppositorium

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett suppositorium innehåller 1 g mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suppositorium.

Vitt eller nästan vitt, ovalt och från båda ändar avrundat suppositorium. Proportioner 11 mm x 25 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ett suppositorium 1–2 gånger dagligen under 2–4 veckor.

Det finns lite erfarenhet av användning av preparatet till barn, samt begränsad mängd data om dess effekt på barn är tillgängliga.

Ett besök på toaletten rekommenderas innan suppositoriet ska föras in i ändtarmen.
Bruksanvisning medföljer förpackningen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot mesalazin, mot något hjälpämne eller mot salicylater. Gravyt nedsatt lever- eller njurfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som är överkänsliga mot sulfasalazin (salicylatöverkänslighet). Vid akuta symtom på överkänslighet dvs kramper i buk, akut buksmärta, feber, svår huvudvärk och hudutslag, ska behandlingen omedelbart avslutas.

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

Pentasa rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion. Njurfunktion bör monitoreras regelbundet (t ex serumkreatinin) särskilt i början av behandlingen. Urintest (teststicka) bör tas före och under behandlingen enligt behandlande läkares bedömning. Misstanke om mesalazininducerad nefrotoxicitet ska tas i beaktande hos patienten som drabbas av nedsatt njurfunktion under behandlingen. Om andra kända nefrotoxiska läkemedel används samtidigt som Pentasa, bör njurfunktionen monitoreras tätt.

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

Mesalazininducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myo- och perikardit) och allvarlig bloddyskrasi har rapporterats i sällsynta fall. Blodprov till differentialräkning av blodkroppar rekommenderas att tas enligt behandlande läkares bedömning. Såsom det står i avsnitt ”Interaktioner”, kan samtidig behandling med mesalazin 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 reaktioner.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flera studier har visat att myelosuppressiva effekter blir starkare när Pentasa används samtidigt som azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin. En interaktion mellan dessa substanser kan inte uteslutas, dock mekanismen bakom denna interaktion är inte fastställd. Regelbunden kontroll av vita blodkroppar rekommenderas och doseringen av tiopurin ska justeras vid behov.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Pentasa ska endast användas under graviditet och amning då läkaren ansett att den potentiella nyttan överstiger de möjliga riskerna. Den underliggande sjukdomen i sig (den inflammatoriska tarmsjukdomen/IBD) kan öka risker under graviditet.

Graviditet

Mesalazin passerar placentabariären och dess koncentration i navelsträngsplasma är lägre än koncentrationen i moderns plasma. Metaboliten acetylmisalazin återfinns i samma koncentrationer i moderns plasma och i navelsträngsplasma.

Djurstudier med peroralt givet mesalazin tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Det finns inga adekvata välkontrollerade studier beträffande användning av Pentasa hos gravida kvinnor. Begränsad mängd publicerade kliniska data visar ingen ökad risk för 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 (pancytopeni, 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.

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.

Erfarenheten efter peroral administrering av mesalazin hos ammande kvinnor är hittills endast begränsad. Inga kontrollerade studier med Pentasa vid amning har utförts. 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 signifikant effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nedanstående biverkningar förknippas med oral behandling och förekommer betydligt sällsyntare vid lokal behandling:

De vanligaste biverkningarna observerade i kliniska prövningar med mesalazin var diarré, illamående, buksmärta, huvudvärk, kräkningar och hudutslag.

Överkänslighetsreaktioner och läkemedelsinducerad feber kan uppträda.

Lokala reaktioner såsom klåda, obehagskänsla i ändtarmen och irritation kan uppträda efter rektal administrering.

Biverkningsfrekvens baserad på kliniska prövningar och spontanrapportering presenteras i tabellen nedan:

Organklass	Enligt MedDRA-konventionen om frekvens			
	<u>Vanliga</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Sällsynta</u> ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	<u>Mycket sällsynta</u> ($< 1/10\ 000$)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			Förändring i blodstatus såsom: anemi, aplastisk anemi, agranulocytos, neutropeni, leukopeni (inklusive granulocytopeni), pancytopeni, trombocytopeni och eosinofili (som del av en allergisk reaktion)	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion inklusive anafylaktisk reaktion, läkemedelsreaktion med eosinofili och	

			systemiska symtom (DRESS)	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Perifer neuropati	
Hjärtat		Myokardit*, perikardit*		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Allergiska och fibrotiska lungreaktioner (inklusive dyspné, hosta, bronkspasmer, allergisk alveolit), lungeosinofili, interstitiell lungsjukdom, lunginfiltration, pneumoni	
Magtarmkanalen	Diarré, buksmärta, illamående, kräkningar, gasbesvär	Förhöjt amylas, akut pankreatit*	Pankolit	
Lever och gallvägar			Transaminasstegegring, förhöjning av kolestatiska parametrar (inklusive alkalinfosfatas, gammaglutamyltransferas och bilirubin), levertoxicitet (inklusive hepatit*, kolestatisk hepatit, cirrhos, leversvikt)	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag (inklusive urtikaria och erytematöst utslag)	Fotosensitivitet*	Reversibel alopeci, allergisk dermatit, Erythema multiforme och Stevens-Johnsons Syndrom (SJS)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi, artralgi, SLE-liknande syndrom (Systemisk Lupus)	

			Erythematosis)	
Njurar och urinvägar			Försämrad njurfunktion (inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit*, nefrotiskt syndrom, njurinsufficien s), missfärgad urin	Nefrolitiasis (se avsnitt 4.4 för mer information)
Reproduktions- organ och bröstkörtel			Oligospermi (reversibel)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Obehagskänsla i ändtarmen och irritation på administrerings- stället, klåda i ändtarms- mynningen, avföringskänsla		Läkemedelsin- ducerad 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.

Det är viktigt att observera att flera av dessa biverkningar ovan 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

På grund av beredningsformen är överdosering mycket osannolik.

Erfarenhet hos djur

En oral engångsdos av mesalazin upp till 5 g/kg till gris eller en intravenös engångsdos av mesalazin på 920 mg/kg till råttor var inte letal.

Erfarenhet hos människa

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdosering med Pentasa, som inte visar renal eller hepatisk toxicitet. Eftersom Pentasa 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 g dagligen under en månad utan biverkningar.

Det finns ingen specifik antidot och behandlingen av överdosering 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

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Det har fastställts att mesalazin utgör den aktiva komponenten av sulfasalazin, som har använts för behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Baserat på kliniska studier har det upptäckts att den terapeutiska effekten av mesalazin (när använts både oralt och rektalt) beror på dess lokala effekt på den inflammerade tarmvävnaden snarare än på dess 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 alla patienter med inflammatorisk tarmsjukdom förekommer ökad leukocytmigration, abnorm cytokinproduktion, ökad produktion av arakidonsyrametaboliter, särskilt 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 eliminerar 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

Allmänna egenskaper hos substansen

Lokal tillgänglighet

Den terapeutiska aktiviteten hos mesalazin beror sannolikt på dess lokala kontakt med det inflammerade området av tarmslemhinnan.

Pentasa suppositorier och rektalsuspension åstadkommer höga koncentrationer av mesalazin i den distala delen av tarmen samt en låg systemisk absorption. Suppositorierna täcker ytan av rektum, medan däremot rektalsuspensionen har fastställts att nå och täcka colon descendes.

Absorption

Absorptionen efter rektal administrering är låg, men beror på dosen, sammansättningen och omfånget av spridningen. Baserat på urinutsöndringsdata från friska försökspersoner under steady state -förhållanden och efter en daglig dos på 2 g (1 g x 2), ungefär 10 % av dosen absorberas efter administrering av Pentasa suppositorier. Motsvarande mängd som absorberas efter administrering av Pentasa rektalsuspension är 15–20 %.

Distribution

Proteinbindningen är cirka 50 % för mesalazin och cirka 80 % för acetylmisalazin.

Metabolism

Misalazin metaboliseras både lokalt i tarmslemhinnan och systemiskt i levern till N-acetylmisalazin (acetylmisalazin) huvudsakligen via NAT-1. En viss acetylering sker också via kolonbakterier. Acetyleringen tycks vara oberoende av patientens acetylerings-fenotyp.

Eliminering

På grund av den successiva frisättningen av mesalazin från Pentasa depottabletter och depotgranulat i hela magtarmkanalen kan elimineringshalveringstiden inte mätas efter oralt intag. När preparatet lämnat magtarmkanalen är dock halveringstiden i plasma densamma som efter intravenös administrering eller administrering med odramerat mesalazin, vilket är cirka 40 minuter för mesalazin och cirka 70 minuter för acetylmisalazin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nefrotoxicitet har visats i alla undersökta species. De doser och de plasmakoncentrationer som testats på råttor och apa och som visat inga biverkningar hos dessa försöksdjur (NOAELs) överskred 2–7,2-faldigt de doser som används till människa. Ingen betydlig toxicitet i mag-tarmkanalen, i levern eller i det hematopoetiska systemet har observerats på djur.

Testsystem *in vitro* och studier *in vivo* har inte visat tecken på mutagena eller klastogena effekter. Tumörframkallande studier på råttor och mus visade inga karcinogena effekter.

Misalazin tycks inte medföra någon risk för miljön vid doser som ges till patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 6000, povidon, talk och magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

28 suppositorier (Al/Al-bliester i kartongen)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PB 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10993

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

14.6.1993 / 31.12.1997 / 29.8.2002 / 27.10.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.10.2019