

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PENTASA 1 g, 2 g ja 4 g depotrakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annospussi sisältää 1 g, 2 g tai 4 g mesalatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotrakeet.

Harmaanvalkoisia tai haalean vaaleanruskeita rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haavainen paksusuolitulehdus. Crohnin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Haavainen paksusuolitulehdus:

Aikuiset:

Aktiivisen sairauden hoito:

Annostus on yksilöllinen, aloitetaan annoksella 2-4 g vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai jaettuna useaan annokseen. Enimmäisannos on 4 g/vrk.

Ylläpitohoito:

Suosittelava annos on 2 g kerran vuorokaudessa.

Lapset:

Saatavissa on vain rajoitetusti tietoa mesalatsiinin tehosta lapsille (6–18-vuotiaat).

Yli 6-vuotiaat lapset

Aktiivisen sairauden hoito: Annostus määritellään yksilöllisesti, aloittaen annoksesta 30-50 mg/kg/vrk jaettuna useaan annokseen. Maksimiannos on 75 mg/kg/vrk jaettuna useaan annokseen.

Kokonaisannos ei saa ylittää 4 g/vrk (aikuisten enimmäisannos).

Ylläpitohoito: Annostus määritellään yksilöllisesti, aloittaen annoksesta 15-30 mg/kg/vrk jaettuna useaan annokseen. Kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten suositeltua annosta.

Yleisesti suositellaan, että alle 40 kg painoisille lapsille annetaan puolet aikuisen annoksesta ja yli 40 kg painaville lapsille aikuisen annos.

Crohnin tauti:

Aikuiset:

Aktiivisen sairauden hoito:

Annostus on yksilöllinen, aloitetaan annoksella 2-4 g vuorokaudessa jaettuna useaan annokseen.

Enimmäisannos on 4 g/vrk.

Ylläpitohoito:

Suosittelava annos on 2-3 g vuorokaudessa jaettuna useaan annokertaan.

Lapset:

Saatavissa on vain rajoitetusti tietoa mesalatsiinin tehosta lapsille (6–18-vuotiaat).

Yli 6-vuotiaat lapset

Aktiivisen sairauden hoito: Annostus määritellään yksilöllisesti, aloittaen annoksesta 30-50 mg/kg/vrk jaettuna useaan annokertaan. Maksimiannos on 75 mg/kg/vrk jaettuna useaan annokertaan.

Kokonaisannos ei saa ylittää 4 g/vrk (aikuisten enimmäisannos).

Ylläpitohoito: Annostus määritellään yksilöllisesti, aloittaen annoksesta 15-30 mg/kg/vrk jaettuna useaan annokertaan. Kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten suositeltua annosta.

Yleisesti suositellaan, että alle 40 kg painoisille lapsille annetaan puolet aikuisen annoksesta ja yli 40 kg painaville lapsille aikuisen annos.

Rakeita ei saa purra eikä murskata, vaan ne on nieltävä kokonaisina. Annospussin sisältö tyhjennetään kielelle ja huuhdellaan alas pienellä määrällä vettä tai mehua. Vaihtoehtoisesti annospussin sisältö voidaan sekoittaa jogurttiin ja niellä välittömästi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys mesalatsiinille, jollekin valmisteeseen 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 siedettävyysongelmia, kuten vatsakouristuksia, akuuttia vatsakipua, kuumetta, kovaa päänsärkyä ja ihottumaa, hoito on lopetettava heti.

Varovaisuutta tulee noudattaa myös potilailla, joilla on alentunut maksan tai munuaisten 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 kreatiniini) etenkin hoidon alkuvaiheessa. Virtsakokeita (liuskatetit) tehdään hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ennen hoitoa ja sen aikana. Mesalatsiinin indusoimaa nefrotoksisuutta tulee epäillä potilailla, joille on kehittynyt 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 indusioimia sydämen yliherkkyysreaktioita (myo- ja perikardiitti) on raportoitu harvoin. Vakavia veren dyskrasioita on hyvin 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 Hedelmällisyys, 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 asetyylimesalatsiinin 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 kunnollisia 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.

Verenkuvan muutoksia (leukopeniaa, trombosytopeniaa, anemiaa) on raportoitu vastasyntyneillä, joiden äitejä on 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 asetyylimesalatsiini havaitaan samanlaisina tai korkeampina konsentraatioina. Oraalisen mesalatsiinin käytöstä imettävillä äideillä on vain vähän kokemusta. Pentasa-valmisteella ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia imettämisen aikana. Ripulin kaltaisia yliherkkyysoireita 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

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn on epätodennäköinen.

4.8 Haittavaikutukset

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

Yliherkkyysoireita ja lääkettä voi esiintyä.

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 granulositytopenia), pansytopenia, trombositopenia ja eosinofilia (osana allergista reaktiota).	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireinen reaktio (DRESS) mukaan lukien anafylaktinen reaktio, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Perifeerinen neuropatia	
Sydän		Myo*- ja perikardiitti*		
Hengitystiet, rintakehä ja välirikarsina			Allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (esim. hengenahdistus, yskä, bronkospasmi, allerginen alveoliitti), keuhkojen eosinofilia, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoinfiltraatio, keuhkotulehdus	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu,	Suurentunut amylaasipitoisuus, akuutti	Pankoliitti	

	ilmavaivat	haimatulehdus*		
Maksa ja sappi			Transaminaasien kohoaminen, kolestaasiparametrien kohoaminen (esim. alkalinen fosfataasi, gammaglutamyli-transferraasi ja bilirubiini), maksatoksisuus (sisältäen hepatiitti*, kolestaattinen hepatiitti, kirroosi, maksan vajaatoiminta)	
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma (mukaan lukien nokkosihottuma ja punoittava ihottuma)	Valoherkkyys**	Alopesia korjaantuva, allerginen dermatiitti, monimuotoinen punavihoittuma ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)	
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Lihäs- ja nivelkipu, lupus-tyyppinen syndrooma (lupus erythematosus – tyyppinen syndrooma)	
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaistoiminnan häiriöt (esim. akuutti ja krooninen interstitiaalinfriitti, nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta), virtsan värjäytyminen	Nefrolitiaasi (Katso kohta 4.4 lisätietoja varten)
Sukupuolielimet ja rinnat			Oligospermia korjaantuva	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			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 tulehduksellisesta suolistosairaudesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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

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 salisylaattien toksisuudesta esiintyä. Salisylaattien yliannostuksen oireet on kuvattu hyvin kirjallisuudessa. On raportteja, joissa potilas on ottanut 8 g päiväannoksia kuukauden ajan ilman haittavaikutuksia.

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta ja yliannostuksen hoito on oireenmukaista tukihoidoa. Sairaalahoito 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 rektaalisesti 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 suolistosairaus, havaitaan lisääntynyt leukosyyttien kerääntyminen, epänormaali sytokiinituotanto, lisääntynyt arakidonihappojen metaboliittien tuotanto, erityisesti leukotrieeni B₄ ja lisääntynyt vapaiden radikaalien muodostuminen tulehtuneessa suoliston kudoksessa. Mesalatsiinin vaikutusmekanismeja ei täysin tunneta, vaikkakin mekanismit kuten γ -muodon peroksisomiproliferaattoreilla aktivoituvien reseptorien (PPAR- γ) aktivointi ja tumatekijä kappa B (NF- κ B) inhibiointi suolen limakalvossa on tunnistettu. Mesalatsiinilla on *in-vitro* ja *in-vivo* farmakologisia vaikutuksia, jotka inhiboivat leukosyyttien kemotaksiaa, vähentävät sytokiinin ja leukotrieenin tuotantoa ja poistavat vapaita radikaaleja. Tällä hetkellä on epävarmaa, onko millään näistä edellä mainituista mekanismeista dominoiva vaikutus mesalatsiinin kliiniseen tehoon.

Kolorektaalisyövän (colorectal cancer, CRC) riski on lisääntynyt haavaista paksusuolentulehdusta

sairastavilla potilailla, erityisesti jos tauti on laaja-alainen, jos taudin kesto on yli 8 vuotta, jos potilaan vanhemmat ovat sairastaneet kolorektaalisyövän tai jos potilaalla on samanaikainen primaarinen sklerosoiva sappitietulehdus. Paksusuolentulehdukseen liittyvän CRC-riskin on arvioitu olevan 2 % 10 vuotta sairastaneilla, 8 % 20 vuotta sairastaneilla ja 18 % 30 vuotta sairastaneilla potilailla.

9 havainnointitutkimuksesta (3 kohortti- ja 6 tapaus-verrokkitutkimusta) koottu meta-analyysi osoitti mesalatsiinihoidon pienentävän CRC:n, yhdistetyn päätetapahtuman CRC:n ja dysplasian riskiä noin 50 %. Tutkimuksissa oli yhteensä 1932 haavaista paksusuolentulehdusta sairastavaa potilasta, joista 334:lle kehittyi kolorektaalisyöpä ja 140:lle dysplasia. CRC-riskin aleneminen oli annosriippuvainen, kuten on esitetty meta-analyyseissa, joihin on koottu päivittäistä annosta seuraavia tutkimuksia ja jotka osoittivat myös mesalatsiinin kemopreventiivisen tehon $\geq 1,2$ g päiväännoksilla. Lisäksi kemoprevention on osoitettu olevan yhteydessä elinikäiseen mesalatsiiniannokseen. Mesalatsiini-ylläpitohoitoon sitoutumisen on myös osoitettu pienentävän CRC-riskiä.

Sekä kokeellisten mallien että potilailta otettujen koepalojen perusteella mesalatsiinilla on havaittu olevan vaikutusta koliittiin liittyvän kolorektaalisyövän ennaltaehkäisyssä. Tämä tapahtuu vaimentamalla sekä tulehduksesta riippuvaisia että riippumattomia signaalintireittejä, jotka ovat yhteydessä koliittiin liittyvän kolorektaalisyövän syntyyn.

5.2 Farmakokineetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Paikallinen esiintyminen

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

Pentasa depotrakeet koostuvat mesalatsiinia sisältävistä mikrorakeista, jotka on päällystetty etyyliiselluloosalla. Mikrorakeet saavuttavat pohjukaissuolen tunnin sisällä annostelusta, ruokailusta riippumatta. Mesalatsiini vapautuu päällystetyistä mikrorakeista jatkuvasti koko ruoansulatuskanavan alueella, kaikissa suoliston pH-olosuhteissa

Imeytyminen

Pentasan hyötyosuus oraalisen annostelun jälkeen arvioidaan olevan noin 30 %, perustuen terveiltä vapaaehtoisilta kerättyihin virtsanäytteisiin. Maksimi plasmakonsentraatio saavutetaan 1-6 tuntia annoksen jälkeen. Mesalatsiinin annostelu kerran päivässä (1 x 4 g/päivä) ja kahdesti päivässä (2 x 2 g/päivä) aikaansaavat verrattavissa olevan systeemisen altistuksen (AUC) 24 tunnin aikana ja viittaavat mesalatsiinin tasaiseen vapautumiseen lääkemuodosta hoitojakson aikana. Vakaa tila saavutetaan oraalisella annostuksella 5 päivän hoitojakson jälkeen.

	Kerta-annos		Vakaa tila	
	Cmax (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)
Mesalatsiini				
2 x 2g/päivä	5103,51	36 456	6803,70	57 519
1 x 4g/päivä	8561,36	35 657	9742,51	50 742

Mesalatsiinin molekyylipaino: 153,13 g/mol; asetyyli-mesalatsiinin molekyylipaino: 195,17 g/mol

Samanaikaisesti nautittu ruoka ei vaikuta mesalatsiinin kulkeutumiseen ja vapautumiseen oraalisen annoksen jälkeen, mutta systeeminen altistuminen saattaa kasvaa.

Jakautuminen

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

Biofransformaatio

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 bakteeriston kautta. Asetylaatio näyttää olevan riippumaton potilaan asetyloija-fenotyypistä.

Asetyylimesalatsiinin ja mesalatsiinin metabolinen suhde plasmassa vaihtelee 3,5:stä 1,3:een, kun vuorokausiannos on 3 x 500 mg ja 3 x 2 g suun kautta ja tämä tuottaa saturoidun annoksesta riippuvaisen asetylaation.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaikaa ei voida määrittellä oraalisen annoksen jälkeen, koska mesalatsiini vapautuu Pentasa-depotrakeista jatkuvasti, kautta koko ruoansulatuskanavan alueella. Kun valmiste on poistunut ruoansulatuskanavasta, on puoliintumisaika plasmassa kuitenkin sama kuin suonensisäisesti annosteltuna tai suun kautta annetulla päällystämättömällä mesalatsiinilla, eli noin 40 minuuttia ja asetyylimesalatsiinilla noin 70 minuuttia.

Ominaisuudet potilailla

Patofysiologisilla muutoksilla, jotka havaitaan aktiivisen inflammatorisen suolistosairauden aikana, on vain vähäinen vaikutus mesalatsiinin jakautumiseen suoliston limakalvolle oraalisen annostelun jälkeen.

Tällaisia muutoksia ovat ripuli ja lisääntynyt suoliston happamuus.

20–25 % vuorokausiannoksesta on havaittu erittyvän virtsan mukana potilailla, joilla on kiihtynyt suoliston toiminta. Vastaavasti myös ulostaminen on lisääntynyt.

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 kertaista.

Eläimillä ei ole havaittu merkittävää toksisuutta gastrointestinaalikanavassa, maksassa tai hematopoeettisessa systeemissä.

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

Oraalisella mesalatsiinilla tehdyt eläintutkimukset eivät osoita suoraa tai epäsuoraa haittaa liittyen hedelmällisyyteen, raskauteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyyliselluloosa, povidoni.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kesto aika

2 vuotta. Avattu annospussi tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä vaatimuksia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kerta-annospussi alumiinia.

1 g: 50, 100, 150

2 g: 10 ja 60

4 g: 30

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy

PL 23

02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 g: 23857

2 g: 23858

4 g: 34347

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.3.2008 / 14.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.1.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PENTASA 1 g, 2 g och 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.

Vitgråa eller ljus vitbruna granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit. Crohns sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ulcerös kolit:

Vuxna:

Aktivt sjukdomstillstånd:

Individuell dosering, initieras med en dos på 2–4 g mesalazin per dygn antingen som engångsdos eller uppdelat på flera doser. Maxdos är 4 g/dygn.

Underhållsbehandling:

Rekommenderad dos är 2 g mesalazin en gång dagligen.

Pediatrisk population:

Det finns endast begränsad mängd data om dess effekt på barn (6–18 år).

Barn ≥ 6 år

Aktivt sjukdomstillstånd: Individuell dosering, startdos 30–50 mg/kg/dag uppdelat på flera doser. Maxdos är 75 mg/kg/dag uppdelat på flera doser. Total dos bör inte överskrida 4 g/dag (maxdos för vuxna).

Underhållsbehandling: Individuell dosering, startdos 15–30 mg/kg/dag uppdelat på flera doser. Total dygnsdos bör inte överskrida 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.

Crohns sjukdom:

Vuxna:

Aktivt sjukdomstillstånd:

Individuell dosering, initieras med en dos på 2–4 g mesalazin per dygn uppdelat på flera doser. Maxdos är 4 g/dygn.

Underhållsbehandling:

Rekommenderad dos är 2–3 g mesalazin per dygn uppdelat på flera doser.

Pediatrik population:

Det finns endast begränsad mängd data om dess effekt på barn (6–18 år).

Barn ≥ 6 år

Aktivt sjukdomstillstånd: Individuell dosering, startdos 30–50 mg/kg/dag uppdelat på flera doser. Maxdos är 75 mg/kg/dag uppdelat på flera doser. Total dos bör inte överskrida 4 g/dag (maxdos för vuxna).

Underhållsbehandling: Individuell dosering, startdos 15–30 mg/kg/dag uppdelat på flera doser. Total dygnsdos bör inte överskrida 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.

Granulerna får ej tuggas eller krossas, utan dem ska sväljas hela. Innehållet i påsen ska tömmas ut på tungan och sköljas ner med en liten mängd vatten eller saft. Innehållet i dospåsen kan också tas med yoghurt och intas omedelbart.

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 lever- eller njurfunktion.

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 om patienten 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) har rapporterats i sällsynta fall. Allvarlig blodyskrasi har rapporterats för mesalazin i mycket 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 blodyskrasi 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 placentabarriären 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, förlösning 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 (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

Det är osannolikt att Pentasa har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Överkänslighetsreaktioner och läkemedelsinducerad feber kan uppträda.

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

Organklass	Enligt MedDRA-konventionen om frekvens			
	<u>Vanliga</u> (≥1/100,	<u>Sällsynta</u> (≥1/10 000,	<u>Mycket sällsynta</u>	<u>Ingen känd frekvens (kan</u>

	<u><1/10)</u>	<u><1/1000)</u>	<u>(<1/10 000)</u>	<u>inte beräknas från tillgängliga data)</u>
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), lungeeosinofili, interstitiell lungsjukdom, lunginfiltration, pneumonit	
Magtarmkanalen	Diarré, buksmärta, illamående, kräkningar, gasbesvär	Förhöjt amylas, akut pankreatit*	Pankolit	

Lever och gallvägar			Transaminasstegring, förhöjning av kolestatiska parametrar (inklusive alkalinfosfatas, gammaglutamyl transferas 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 Erythematosus)	
Njurar och urinvägar			Försämrad njurfunktion (inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit*, nefrotiskt syndrom, njurinsufficiens), missfärgad urin	Nefrolitiasis (se avsnitt 4.4 för mer information)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Oligospermi (reversibel)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			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.

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

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 symptom 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 symptomatisk 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.

Risken för kolorektalcancer (colorectal cancer, CRC) är något förhöjd hos patienter med ulcerös kolit, särskilt om sjukdomen är vitt utbredd eller har varat mer än 8 år, om föräldrar till patienten har haft kolorektalcancer eller om patienten har samtidig primär skleroserande kolangit. Risken för kolit-associerad CRC är uppskattad till 2 %, 8 % respektive 18 % för patienter som varit sjuka i 10, 20 och 30 år.

Meta-analysen omfattande data från 9 icke-experimentella studier (3 kohortstudier och 6 fall-kontrollstudier) visade att behandlingen med mesalazin minskar risken för CRC samt kombinerad slutmätpunkt CRC och dysplasi med ca 50 %. Studier omfattade totalt 1932 patienter med ulcerös kolit, och 334 samt 140 av denna population utvecklade kolorektalcancer och dysplasi. Meta-analysen innehållande data från studier om mesalazins dagliga doser har visat att minskning av risken för CRC är dosberoende. Dessa meta-analysen visade också att mesalazin medför kemopreventiv effekt vid dagliga doser på $\geq 1,2$ g. Ytterligare har kemoprevention visats att vara förknippad med en livslång mesalazindos. Engagemang i underhållsdosen av mesalazin har också visat att minska risken för CRC.

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.

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 depotgranulat består av etylcellulosadragerat mikrogranulat av mesalazin. Mikrogranulerna uppnår duodenum inom en timme efter oralt intag, oberoende av samtidigt födointag. Mesalazin frisätts successivt från de dragerade mikrogranulerna genom hela magtarmkanalen vid alla pH-förhållanden i tarmen.

Absorption

Biotillgängligheten av Pentasa efter oral administrering uppskattas till cirka 30 %, baserat på urinutsöndringsdata från friska försökspersoner. Maximal plasmakoncentration uppnås 1–6 timmar efter dosering. Dosering av mesalazin en gång dagligen (1 x 4 g/dag) respektive två gånger dagligen (2 x 2 g/dag) resulterar i en jämförbar systemisk exponering (AUC) under 24 timmar och tyder på en kontinuerlig frisättning av mesalazin från läkemedelsformen under behandlingsperioden. Steady-state uppnås efter 5 dagars behandling med oral administrering.

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

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

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

Distribution

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 NAT-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 3 x 500 mg respektive 3 x 2 g, vilket tyder på en mättnadsbar och dosberoende acetylering.

Eliminering

På grund av den successiva frisättningen av mesalazin från Pentasa 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 odragerad mesalazin, vilket är cirka 40 minuter för mesalazin och cirka 70 minuter för acetylmisalazin.

Patientfaktorer

Patofysiologiska förändringar vilka observeras i samband med aktiv inflammatorisk tarmsjukdom påverkar endast obetydligt distributionen av mesalazin på tarmslemhinnan efter oralt intag. Sådana förändringar är diarré och ökad surhetsgrad i tarmen. Urinutsöndring om 20–25% av den dagliga dosen har observerats hos försökspersoner med accelererad tarmfunktion. På samma sätt har en motsvarande ökning av fekal utsöndring observerats.

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.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etylcellulosa, povidon.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

2 år. En dospåse ska användas direkt efter att dospåsen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endospåse av aluminiumfolie.

1 g: 50, 100, 150

2 g: 10 och 60

4 g: 30

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

1 g: 23857
2 g: 23858
4 g: 34347

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

7.3.2008 / 14.10.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.1.2020