

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pentasa 1 g rektalvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

100 ml inneholder 1 g mesalazin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Rektalvæske, suspensjon.

Hvit til svakt gul oppløsning med pH-verdi mellom 4,4 og 5,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ulcerøs proktosigmoiditt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne:

Ett klyster hver kveld før sengetid i 2-4 uker.

Pediatrisk populasjon:

Det er liten erfaring og kun begrenset dokumentasjon med hensyn til effekt hos barn.

Administrasjonsmåte

Toalettbesøk anbefales før administrering av rektalvæsken.

Bruksanvisning medfølger pakningen.

Rektalvæsken skal ristes før bruk og skal anvendes umiddelbart etter åpning av aluminiumsposen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor mesalazin, salisylater eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.
Alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

De fleste pasienter som viser overømfintlighet for sulfasalazin, kan bruke mesalazin uten risiko for lignende reaksjoner. Det anbefales imidlertid at disse pasientene behandles med forsiktighet (risiko for allergi overfor salisylater). I forbindelse med mesalazinbehandling er det rapportert alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Dersom det oppstår akutte overfølsomhetsreaksjoner slik som abdominale kramper, akutte abdominale smerter,

feber eller kraftig hodepine samt ved første tegn på og symptomer i form av alvorlige hudreaksjoner slik som utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhet, skal behandlingen seponeres umiddelbart.

Mesalazin bør brukes med forsiktighet av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leverfunksjonsparametre som ALAT og ASAT, bør følges nøye og vurderes før og under behandling.

Legemidlet bør ikke brukes av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig (f.eks. ved måling av serumkreatinin), spesielt i starten av behandlingen. Urinstatus (urinstiks) bør kontrolleres før og under behandling. Mesalazinindusert nefrotoksisitet bør mistenkes ved utvikling av nyreinsuffisiens under behandlingen.

Det er rapportert om tilfeller av nyrestein ved bruk av mesalazin, inkludert steiner som består av 100% mesalazin. Det anbefales å sikre tilstrekkelig væskeinntak under behandlingen.

Mesalazin kan gi rødbrun misfarging av urinen etter kontakt med blekemidler inneholdende natriumhypokloritt (f.eks. i toalett vasket med blekemidler som inneholder natriumhypokloritt).

Pasienter med lungesykdommer, spesielt astma, bør overvåkes spesielt nøye under behandling (se pkt. 4.8).

Mesalazininduserte overfølsomhetsreaksjoner (myo- og perikarditt) er rapportert i sjeldne tilfeller. Alvorlig bloddyskrasi er rapportert i meget sjeldne tilfeller ved bruk av mesalazin. Blodprøver for differensiert blodtelling bør utføres før og under behandling. Behandlingen bør avbrytes ved mistanke om eller påviste tilfeller av slike bivirkninger.

Som en retningslinje, anbefales oppfølgingstester 14 dager etter behandlingsstart, og deretter ytterligere to til tre tester med fire ukers mellomrom. Dersom funnene er normale, bør oppfølgingstester utføres hver tredje måned. Dersom ytterligere symptomer oppstår, bør slike tester utføres omgående.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ved samtidig bruk av andre kjente nefrotoksiske legemidler bør nyrefunksjonen kontrolleres hyppig (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som får azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin, kan samtidig behandling med mesalazin øke risikoen for bloddyskrasi. Kombinasjonsbehandling med Pentasa og azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin har i flere studier vist høyere forekomst av myelosuppressive virkninger, og en interaksjon ser ut til å være til stede. Interaksjonsmekanismen er imidlertid ikke fullstendig klarlagt. Regelmessig overvåkning av hvite blodceller anbefales, og doseringen av tiopuriner bør om nødvendig justeres. Ved mistanke om eller påviste tilfeller av slike bivirkninger, bør behandlingen avbrytes.

Det er en viss mulighet for at mesalazin kan redusere den antikoagulerende effekten av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Forsiktighet bør utvises ved bruk under graviditet og amming, og legemidlet bør bare brukes i samråd med lege etter nøye vurdering av fordeler og ulemper. Den underliggende sykdommen (inflammatorisk tarmsykdom) kan i seg selv øke risikoen for uønsket utfall av svangerskapet.

Graviditet

Mesalazin passerer placentabarrieren, og konsentrasjonen i navlestrengsplasma er lavere enn konsentrasjonen i mors plasma. Metabolitten acetylmесalazin finnes i tilsvarende konsentrasjoner i navlestrengsplasma og mors plasma.

Dyrestudier med mesalazin gitt oralt tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditetsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Det foreligger ikke adekvate og velkontrollerte studier med Pentasa hos gravide. Begrensede publiserte humane data på mesalazin viser ingen økning i total hyppighet av medfødte misdannelser. Noen data viser en økt hyppighet av for tidlig fødsel, dødfødsel og lav fødselsvekt. Disse uønskede svangerskapsutfallene kan imidlertid også assosieres med aktiv inflammatorisk tarmsykdom.

Det har vært rapportert om forstyrrelser i blodbildet (pancytopeni, leukopeni, trombocytopeni og anemi) hos nyfødte barn hvis mødre har blitt behandlet med Pentasa.

Det er rapportert om ett enkelt tilfelle av nyresvikt hos et nyfødt barn etter langtidsbruk av høy dose mesalazin (2-4 g oralt) under graviditet.

Amming

Mesalazin utskilles i morsmelk. Konsentrasjonen av mesalazin i morsmelk er lavere enn i morens plasma, mens konsentrasjonen av metabolitten acetylmесalazin forekommer i samme eller høyere konsentrasjon. Det er begrenset erfaring med bruk av mesalazin hos kvinner som ammer. Det er ikke utført kontrollerte studier med Pentasa under amming. Overfølsomhetsreaksjoner som diaré hos spedbarn, er rapportert og kan ikke utelukkes. Dersom barnet får diaré, bør ammingen avsluttes.

Fertilitet

Data fra dyrestudier med mesalazin viser ingen effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pentasa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkninger sett i kliniske studier er diaré, kvalme, abdominale smerter, hodepine, oppkast og hudutslett. Overfølsomhetsreaksjoner og legemiddelindusert feber sees av og til, og i forbindelse med mesalazinbehandling er det rapportert om alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4).

Etter rektal administrasjon kan lokale reaksjoner som pruritus, rektalt ubehag og avføringstrang forekomme.

Bivirkningsfrekvens basert på kliniske studier og rapporter fra bruk etter markedsføring ("post marketing surveillance"):

Systemorganklasse	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Endrede antall blodceller (anemi, aplastisk anemi, agranulocytose, nøytropeni, leukopeni (inkl. granulocytopeni), pancytopeni, trombocytopeni og eosinofili (som en del av en allergisk reaksjon))	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhets- reaksjoner (inkl. anafylaktisk reaksjon)	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Perifer nevropati	
Hjertesykdommer		Myokarditt* Perikarditt*		
Sykdommer i respirasjonsorganer, toraks og mediastinum			Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (inkl. dyspné, hoste, bronkospasmer, allergisk alveolitt) Pulmonal eosinofili Interstitiell lungesykdom Lungeinfiltrasjon Pneumonitt	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Abdominalsmert er Kvalme Oppkast Flatulens	Økt amylase Akutt pankreatitt*	Pankolitt	
Sykdommer i lever og galleveier			Økte transaminaser Økte nivåer av kolestaseparametre (f.eks. alkalisk fosfatase, gamma- glutamyl transferase og bilirubin) Hepatotoksisitet (inkl. hepatitt*, kolestatisk hepatitt, cirrhose, leversvikt)	

Hud- og underhudssykdommer	Utslett (inkl. urtikaria og erytematøst utslett)	Fotosensitivitet**	Reversibel alopesi Allergisk dermatitt Erytema multiforme	Stevens-Johnsons syndrom (SJS) Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi Artralgi Lupus erythematosus-lignende syndrom (systemisk lupus erythematosus)	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon (inkl. akutt og kronisk interstitiell nefritt*, nefrotisk syndrom, nyresvikt)	Nyrestein*** Misfarging av urin***
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Oligospermi (reversibel)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Analt ubehag og irritasjon på applikasjonsstedet Kløe (analt) Rektale tenesmer		Legemiddelfeber	

* Mekanismen for disse bivirkningene er ikke kjent, men kan være av allergisk natur.

** Mer alvorlige reaksjoner er rapportert hos pasienter med eksisterende hudtilstander slik som atopisk dermatitt og atopisk eksem.

*** Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon.

Flere av disse bivirkningene kan også være et ledd i den inflammatoriske tarmsykdommen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Erfaring fra dyr:

Enkle orale mesalazindoser på opptil 5 g/kg i gris eller én enkel intravenøs injeksjon av 920 mg/kg mesalazin i rotte var ikke letale.

Erfaring fra menneske:

Det finnes begrenset klinisk erfaring med overdosering av Pentasa, og denne gir ingen indikasjon på nyre- eller levertoksisitet. Ettersom Pentasa er et aminosalisylat, kan symptomer på salisylattoksisitet forekomme. Symptomer på salisylatoverdose er godt beskrevet i litteraturen og inkluderer syre-/baseubalanse, hyperventilasjon, pulmonalt ødem, oppkast, dehydrering og hypoglykemi.

Det foreligger rapporter hvor pasienter har tatt daglige doser à 8 g i en måned uten uønskede hendelser.

Behandling:

Det finnes ingen spesifikk antidot. Ved eventuell overdosering bør pasientens nyrefunksjon overvåkes nøye, og pasienten behandles med symptomatisk og støttende behandling på sykehus.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske midler ved tarmlidelser, ATC-kode: A07E C02

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Mesalazin er den aktive substansen i sulfasalazin som brukes i behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Den terapeutiske verdien av mesalazin etter både oral og rektal administrering antas å skyldes lokale effekter på inflammatorisk tarmmucosa mer enn en systemisk effekt. Tilgjengelig informasjon indikerer en invers korrelasjon mellom alvorlighetsgraden av inflammasjonen i kolon hos pasienter med ulcerøs kolitt behandlet med mesalazin, og mukosal konsentrasjon av mesalazin.

Hos alle pasienter med inflammatorisk tarmsykdom forekommer økt leukocyttmigrasjon, unormal cytokinproduksjon, økt produksjon av arakidonsyremetabolitter (spesielt leukotrien B4) samt økt dannelse av frie radikaler i inflammatorisk tarmvev. Mesalazins virkningsmekanisme er ikke fullstendig klarlagt, men mekanismer som aktivering av peroksisomproliferatoraktivert reseptor γ -form (PPAR- γ) og hemming av nukleærfaktor kappa beta (NF- κ B) i tarmmucosa er trolig involvert. Mesalazin har *in vitro* og *in vivo* farmakologiske effekter som hemmer leukocyttkjemotakse og nedsetter produksjonen av cytokiner, leukotriener og frie radikaler. Det er ikke kjent hvilke av disse mekanismene, hvis noen, som spiller en dominerende rolle i den kliniske effekten av mesalazin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika av aktiv substans

Fordeling og lokal tilgjengelighet

Terapeutisk aktivitet av mesalazin vil mest sannsynlig avhenge av legemidlets direkte kontakt med betennelsesområdet i tarmmucosa.

Pentasa rektalvæske er designet for å avgi høye konsentrasjoner mesalazin i distale deler av tarmen, til og med colon descendens, mens systemisk absorpsjon er lav.

Absorpsjon

Absorpsjon etter rektal administrasjon er lav, og avhenger av dosen, formuleringen og omfanget av legemidlets spredning. Basert på mengder gjenfunnet i urin ved steady state-forhold hos friske

frivillige som fikk en daglig dose på 2 g (1 g x 2), absorberes ca. 15-20% av dosen etter administrering av rektalvæske.

Distribusjon

Proteinbindingen i plasma er ca. 50% for mesalazin og ca. 80% for acetylmесalazin.

Metabolisme

Mesalazin metaboliseres både presystemisk i tarmslimhinnen og systemisk i leveren til N-acetylmесalazin (acetylmесalazin), primært av N-acetyltransferase 1 (NAT-1). Acetylering foregår også til en viss grad via tarmbakterier. Acetyleringen synes å være uavhengig av pasientens acetyleringsfenotype. Forholdet mellom acetylmесalazin og mesalazin i plasma etter daglig oral administrering av henholdsvis 500 mg x 3 og 2 g x 3 ligger fra 3,5 til 1,3. Dette tyder på doseavhengig acetylering som kan bli mettet.

Eliminasjon

På grunn av kontinuerlig frigjøring av mesalazin gjennom hele tarmsystemet, kan eliminasjonshalveringstiden ikke bestemmes etter oral administrering. Så snart formuleringen ikke lenger finnes i gastrointestinaltraktus, vil imidlertid eliminasjonen følge halveringstiden i plasma for oral eller intravenøs administrert ikke-drasjert mesalazin, som er ca. 40 minutter for mesalazin og ca. 70 minutter for acetylmесalazin.

Pasientkarakteristika

Patofysiologiske forandringer som sees ved aktiv inflammatorisk tarmsykdom, som diaré og økt surhetsgrad i tarmen, har kun mindre påvirkning på leveringen av mesalazin til tarmmucosa etter oral administrering. Urinutskillelse på 20-25% av daglig dose er sett hos pasienter med økt tarmpassasje. Likeledes er det observert en tilsvarende økning i fekal utskillelse.

Den systemiske absorpsjonen etter administrering av rektalvæske, suspensjon er vist å være signifikant lavere hos pasienter med aktiv ulcerøs kolitt sammenlignet med pasienter i remisjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nefrotoksiske effekter er sett hos alle testede arter. Hos rotter og aper var plasmanivået ved 'No Observed Adverse Effect Level' (NOAEL) 2,7-6 ganger høyere enn hos menneske ved anbefalt terapeutisk dose.

Det er ikke observert vesentlig toksisitet med hensyn til gastrointestinaltraktus, lever eller hematopoese hos dyr.

In vitro-testsystemer og *in vivo*-studier har ikke vist mutagene eller klastogene effekter. Karsinogenesestudier på mus og rotte viste ingen substansrelatert økning i tumorinsidens.

Dyrestudier med mesalazin gitt oralt tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, graviditetsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dinatriumedetat
Natriummetabisulfitt (E 223)
Natriumacetattrihydrat (E 262)
Saltsyre, konsentrert, ad pH 4,8
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar polyetylenflaske med rektalspiss i lukket pose av aluminium.
Pakningsstørrelse: 7 x 100 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
Rektalvæsken kan misfarge klær og toalett.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7402

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.04.1989
Dato for siste fornyelse: 05.04.2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2023