

**Pentasa** (Parallellimporterat)**2care4 ApS**

Depottablett 1 g

Avregistreringsdatum: 2020-01-31

Inga avvikelser.

Aminosalicylsyra och liknande medel

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

**Aktiv substans:**

Mesalazin

**ATC-kod:**

A07EC02

Läkemedel från 2care4 ApS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Pentasa** depottablett 500 mg och 1 g**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2019-10-31*

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Pentasa, Ferring, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Pentasa, 2care4 ApS.

## Indikationer

Mild till medelsvår ulcerös kolit.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot salicylater.

Gravt nedsatt lever- eller njurfunktion.

## Dosering

*Vuxna*

*Aktivt sjukdomstillstånd*

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

*Underhållsbehandling*

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

*Pediatrik population*

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

Barn  $\geq$  6 år:

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

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

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

### *Administreringsätt*

Depottabletter 1 g ska sväljas hela.

Depottabletter 500 mg kan delas men får ej tuggas eller krossas. För att underlätta nersväljning kan tableterna slammats upp i 50 ml kallt vatten. Rör om och drick omedelbart.

## **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 depottablett 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. Vid akuta symtom på överkänslighet dvs kramper i buk, buksmärta, feber, svår huvudvärk och hudutslag, ska behandlingen omedelbart avslutas.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos patienter med blödningsbenägenhet.

PENTASA rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion. Misstanke om mesalazininducerad nefrotoxicitet ska tas i beaktande om patienten drabbas av nedsatt njurfunktion under behandlingen. 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 mesalazinnehåll 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.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med aktivt magsår.

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. Behandlingen ska avbrytas vid misstanke om, eller tecken på, dessa biverkningar.

## **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.

## **Graviditet**

Kategori IVb.

PENTASA ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan överstiger de möjliga riskerna. Den inflammatoriska tarmsjukdomen i sig kan öka risken för oönskade effekter under 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**

Grupp B:1.

PENTASA ska endast användas under amning om den förväntade nyttan överstiger de möjliga riskerna.

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 hos ammande kvinnor är hittills endast begränsad.

Överkänslighetsreaktioner såsom diarré hos spädbarnet kan inte uteslutas. Om det ammade barnet utvecklar överkänslighetsreaktioner som diarré ska amningen avslutas.

## **Trafik**

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

## **Biverkningar**

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

Överkänslighetsreaktioner och läkemedelsinducerad feber kan uppträda ibland.

Biverkningsfrekvens baserad på kliniska prövningar och spontanrapportering

<i>Organklass</i>	<i>Vanliga</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<i>Sällsynta</i> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	<i>Mycket sällsynta</i> ( $< 1/10\ 000$ )
Blodet och lymfsystemet			Förändring i blodstatus (anemi, aplastisk anemi, agranulocytos, neutropeni, leukopeni (inkl. granulocytopeni), pancytopeni, trombocytopeni och eosinofili (som del av en allergisk reaktion))
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion, anafylaktisk reaktion, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	Huvudvärk	Yrsel	

Centrala och perifera nervsystemet			Perifer neuropati Benign intrakraniell hypertension hos ungdomar
Hjärtat		Myokardit*, perikardit*	Perikardexsudat
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Allergiska och fibrotiska lungreaktioner (inkl. dyspné, hosta, bronkspasmer, allergisk alveolit, lungeosinofili, interstitiell lungsjukdom, lunginfiltration, pneumonit)
Magtarmkanalen	Diarré, buksmärta, illamående, kräkningar gasbesvär	Akut pankreatit*, förhöjt amylas (blod och/eller urin)	Pankolit
Lever och gallvägar			Transaminasste gring, förhöjning av kolestatiska parametrar (alkalinfosfatas,



			gammaglutamyl transferas och bilirubin), levertoxicitet (inkl. hepatit*, kolestatisk hepatit, cirrhos, leversvikt)
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag (inkl. urtikaria, erytematöst utslag)	Fotosensitivitet* *	Reversibel alopeci Quinckes ödem, allergisk dermatit, Erythema multiforme, Stevens-Johnson s Syndrom (SJS)
Muskuloskeletal a systemet och bindväv			Myalgi, artralgi SLE-liknande syndrom (Systemisk Lupus Erythematosus)
Njurar och urinvägar***			Försämrad njurfunktion inklusive interstitiell nefrit* (akut och kronisk), nefrotiskt syndrom, renal

			insufficiens (akut/kronisk), missfärgad urin
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Oligospermi (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället			Läkemedelsinducerad feber

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

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

\*\*\*\*) Icke känd: Nefrolitiasis (se Varningar och försiktighet för mer information)

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

## 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.

Se överdoseringskapitlet, [8](#), på Fass.se.

## Farmakodynamik

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

Hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom förekommer ökad leukocytmigration, abnorm cytokinproduktion, ökad produktion av arakidonsyrametaboliter, särskilt 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.

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

## **Farmakokinetik**

### *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 tabletter består av etylcellulosadragerat mikrogranulat av mesalazin. Efter intag sönderfaller tabletterna till dragerade mikrogranuler och en timme efter oralt intag finns mikrogranulatet i duodenum, oberoende av samtidigt födointag. Mesalazin frisätts successivt från mikrogranulerna genom hela magtarmkanalen vid alla pH-förhållanden i tarmen.

### *Absorption*

Biotillgängligheten av mesalazin efter oral administrering uppskattas till cirka 30%, baserat på urinutsöndringsdata från friska försökspersoner. Maximal plasmakoncentration uppnås 1-6 timmar efter dosering. Dosering en gång dagligen (1x4 g/dag) respektive två gånger dagligen (2x2 g/dag) resulterar i en

jämförbar systemisk exponering (AUC) under 24 timmar och tyder på en kontinuerlig frisättning av mesalazin från tabletten 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 g x 2	5103,51	36 456	6803,70	57 519
4 g x 1	8561,36	35 657	9742,51	50 742

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

---

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

### *Distribution*

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

### *Metabolism*

Mesalazin metaboliseras både lokalt i tarmslemhinnan och systemiskt i levern till N-acetylmесalazin (acetylmесalazin) huvudsakligen via N-acetyltransferas 1. En viss acetylering sker också via kolonbakterier. Acetyleringen tycks vara oberoende av patientens acetylerings-fenotyp. Acetylmесalazin anses vara kliniskt och toxikologiskt inaktivt.

Det metaboliska förhållandet mellan acetylmusalazin och mesalazin i plasma efter oral administrering varierar från 3,5 till 1,3 efter dagliga doser på 500 mg x 3 respektive 2 g x 3, vilket tyder på en dosberoende och mättnadsbar acetylering.

### *Eliminering*

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

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

### *Patientfaktorer*

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

Hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion minskar eliminationshastigheten, och detta kan innebära en ökad risk för nefrotoxiska biverkningar.

## **Prekliniska uppgifter**

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.

## **Innehåll**

Avsnittet gäller för: Depottablett 1 g

Visa läkemedlets innehåll

## **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för mesalazin är framtagen av företaget Ferring för Pentasa, Pentasa Sachet*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av mesalazin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att mesalazin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Mesalazin har låg potential att bioackumuleras.

## **Detaljerad miljöinformation**

Risk of environmental impact cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available

PEC baseras på följande data:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1,5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 1,5 \times 10^{-6} \times 21054,8201(100 - 0)$$

$$\text{PEC} = 3,38 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 22550,7740 kg (total sold amount API in Sweden year 2018, data from IQVIA). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R = X % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

## Bioaccumulation

*Partitioning coefficient (Ref. II)*

$$\text{Log } K_{ow} = 0.98 \text{ (est)}$$

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since  $\log K_{ow} < 4$  the substance has low potential for bioaccumulation

## References

I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_)



II. US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver.3.12. Nov 30, 2004. Available from, as of Jan 4, 2007:

<http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedi.htm>

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **Förpackningsinformation**

### **MT-nummer 48786**

Parallellimporteras från Portugal

PENTASA

*Depottablett 1 g*

60 tablett(er) blister, 473:63, F

### **MT-nummer 56915**

Parallellimporteras från Spanien

Information om förpackningar saknas för denna produkt