

Pentasa

M R F

Ferring

Rektalsuspension 1 g
(vit till svagt gul suspension)

Medel vid inflammatoriska tarmsjukdomar

Aktiv substans:

Mesalazin

ATC-kod:

A07EC02

Läkemedel från Ferring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-03-08.

Indikationer

Lindrig och medelsvår ulcerös kolit. Proktit och proktosigmoidit.

Kontraindikationer

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

Gravt nedsatt lever- eller njurfunktion.

Dosering

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

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

Pediatrisk population

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

Behandlingskontroll

Vid långtidsbehandling bör njurfunktionen regelbundet kontrolleras.

Administreringssätt

Ett toalettbesök rekommenderas före administrering av rektalsuspensionen.

Se bipacksedeln för bruksanvisning.

Varningar och försiktighet

Blodprover (differentialräkning, leverfunktionsparametrar som ASAT/ALAT, serumkreatinin) och urintest (teststicka) bör tas före och under behandlingen enligt behandlande läkares bedömning. Som riktlinje rekommenderas uppföljning 14 dagar efter initiering av behandling, därefter ytterligare två eller tre gånger med 4-veckorsintervaller.

Om provsvaren är normala bör uppföljning ske var tredje månad. Om nya symtom uppkommer bör provtagning ske omgående.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som är överkänsliga mot sulfasalazin (risk för allergi mot salicylater). De flesta patienter som är intoleranta eller överkänsliga mot sulfasalazin kan dock använda Pentasa rektalsuspension utan risk för liknande reaktioner. Patienter som tidigare upplevt biverkningar mot läkemedel innehållande sulfasalazin ska hållas under strikt medicinsk övervakning vid påbörjande av behandling med Pentasa. Allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling. Vid akuta symtom på överkänslighet dvs kramper i buk, buksmärta, feber och svår huvudvärk, och/ eller första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinnelesioner eller något annat tecken på överkänslighet, ska behandlingen omedelbart avslutas.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

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 mesalazininnehåll på 100%. Det rekommenderas att se till att tillräcklig mängd vätska intas under behandlingen.

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

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

Mesalazin kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen efter kontakt med natriumhypoklorit-blekmedel (t ex i toaletter rengjorda med natriumhypoklorit som finns i vissa blekmedel).

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Kombinationsterapi med Pentasa och azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin har visat en högre frekvens av myelosuppressiva effekter och en interaktion kan inte uteslutas, mekanismen bakom denna interaktion är dock inte fastställd. Regelbunden kontroll av vita blodkroppar rekommenderas och doseringen av tiopurin ska justeras i förekommande fall.

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

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

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

Graviditet

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

Mesalazin passerar placentabarriären och dess koncentration i navelsträngsplasma är lägre än koncentrationen i moderns plasma. Metaboliten acetylmесalazin 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 blodbild (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

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 acetylmесalazin 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 diarré ska amningen avslutas.

Fertilitet

Djurdata på mesalazin visar inga effekter på fertiliteten hos män eller kvinnor.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna observerade i kliniska prövningar med mesalazin är diarré, illamående, buksmärtor, huvudvärk, kräkningar och hudutslag. Överkänslighetsreaktioner och läkemedelsinducerad feber kan uppträda ibland, och allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet). Efter rektal administrering kan ibland lokala reaktioner såsom klåda, rektala besvär och trängningar uppträda.

Biverkningsfrekvens baserad på kliniska prövningar och spontanrapportering

Organklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)
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	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	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, lungeeosinofili, interstitiell lungsjukdom, lunginfiltration, pneumoni)	
Magtarmkanalen	Diarré, buksmärtor, illamående, kräkningar, gasbesvär	Akut pankreatit*, förhöjt amylas (blod och/eller urin)	Pankolit	

Lever och gallvägar			Transaminasstegring, förhöjning av kolestatiska parametrar (alkalinfosfatas, gammaglutamyltransferas 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-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala 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)	Nefrolitiasis*** Missfärgad urin***
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Oligospermi (reversibel)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Utspänd buk Lokala reaktioner såsom klåda, rektala besvär och smärtsamma trängningar			
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 och missfärgad urin (se avsnitt Varningar och försiktighet för mer information)

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

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 arachidonsyremetaboliter, speciellt 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 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.

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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Patientfaktorer

Den systemiska absorptionen efter administrering av Pentasa rektalsuspension har visat sig vara signifikant lägre hos patienter med aktiv ulcerös kolit jämfört med patienter i remission. Hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion minskar eliminationshastigheten, och den ökade systemkoncentrationen av mesalazin kan innebära en ökad risk för nefrotoxiska biverkningar.

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

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

100 ml innehåller 1 g mesalazin.

Förteckning över hjälpämnen: Dinatriumedetat, natriummetabisulfit, natriumacetattrihydrat, renat vatten, koncentrerad saltsyra (för pH-justering)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Mesalazin

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 = 3,33 µg/L

PEC is based on the formula:

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

Where:

A = 24336 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, 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 = $10 \cdot 10^6$

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)

$\log K_{ow} = 0.98$ (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_requirements_en.htm

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/episuite.html>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

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

Särskilda förvaringsanvisningar

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

Särskilda anvisningar för destruktion

Rektalsuspensionen kan missfärga tyg och toalettstol.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Rektalsuspension

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

Förpackningsinformation

Rektalsuspension 1 g vit till svagt gul suspension

7 x 100 milliliter flaska, 270:10, F