

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (Fachinformation)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pentasa 1 g - Zäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Zäpfchen enthält 1 g Mesalazin (5-Aminosalicylsäure)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

Weiß bis gelbliche, gefleckte, längliche Zäpfchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der distalen Formen der Colitis ulcerosa (ulceröse Proktitis).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Je nach der Schwere des Falles ist individuell zu dosieren, im Allgemeinen 1-2 Zäpfchen täglich über mindestens 2 Wochen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirksamkeit bei Kindern unter 6 Jahren wurden nicht nachgewiesen. Es gibt wenig Erfahrung und nur begrenzte Daten über die Anwendung und die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur rektalen Anwendung.

Die Zäpfchen sollen tief rektal eingeführt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bei Leber- und Niereninsuffizienz ist Mesalazin mit Vorsicht unter Kontrolle der Leber- und Nierenparameter anzuwenden. Bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist die Anwendung von Mesalazin kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Mesalazin), Salicylate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die meisten Patienten, die auf Sulfasalazin mit Unverträglichkeits- oder Überempfindlichkeitserscheinungen reagieren, können Pentasa risikolos anwenden. Bei der Behandlung von Patienten mit Sulfasalazinallergie ist jedoch Vorsicht geboten (Risiko einer Salicylatallergie). Bei Auftreten von akuten Unverträglichkeitsreaktionen, d.h. Bauchkrämpfen, akuten Bauchschmerzen, Fieber, starken Kopfschmerzen und Hautausschlag, sollte die Therapie sofort abgebrochen werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Leberfunktionsparameter wie ALT oder AST sollten vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes bestimmt werden.

Pentasa soll bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht angewendet werden. Bei Patienten, die während der Behandlung eine renale Dysfunktion entwickeln, besteht der Verdacht auf Mesalazin-induzierte Nephrotoxizität. Die Nierenfunktion sollte - speziell während der Initialphase - regelmäßig überwacht werden (z.B. Serumkreatinin). Bei gleichzeitiger Gabe anderer bekannter nephrotoxischer Substanzen sollte die Überwachungsfrequenz der Nierenfunktion erhöht werden. Der Urinstatus sollte (mittels Teststreifen) vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes bestimmt werden.

Es wurden Fälle von Nephrolithiasis bei Verabreichung von Mesalazin gemeldet, einschließlich Nierensteinen mit einem Gehalt von 100 % Mesalazin. Es wird empfohlen, während der Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen.

Mesalazin kann nach Kontakt mit Natriumhypochlorit-Bleichmitteln zu einer rotbraunen Verfärbung des Urins führen (z. B. in Toiletten, die mit dem in bestimmten Bleichmitteln enthaltenen Natriumhypochlorit gereinigt wurden).

Patienten mit Lungenerkrankungen, insbesondere Asthma, sollten während der Behandlung sehr sorgfältig überwacht werden; siehe Abschnitt 4.8.

Mesalazin-induzierte kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myo- und Perikarditis) sind selten beschrieben worden. Schwere Blutdyskrasien sind im Zusammenhang mit Mesalazin sehr selten beschrieben worden. Die Bestimmung des Differentialblutbildes wird vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes empfohlen. Wie in Abschnitt 4.5. beschrieben, kann eine gleichzeitige Behandlung mit Mesalazin das Risiko von Blutdyskrasien in Patienten, die Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin erhalten, erhöhen. Bei Verdacht auf diese Nebenwirkungen oder bei deren Auftreten sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Als Richtlinie wird empfohlen, Folgeuntersuchungen 14 Tage nach Beginn der Therapie, und danach weitere zwei bis drei Untersuchungen im Abstand von 4 Wochen durchzuführen. Wenn die Ergebnisse normal sind, sollten Folgeuntersuchungen alle drei Monate durchgeführt werden. Wenn zusätzliche Symptome auftreten, sollten diese Untersuchungen sofort durchgeführt werden.

Schwere arzneimittelinduzierte unerwünschte Hautreaktionen

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlungen berichtet.

Beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen wie z. B. Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeit sollte Mesalazin sofort abgesetzt werden.

Für die Sicherheit und Wirksamkeit von Mesalazin bei Kindern und Jugendlichen liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Der potentielle Nutzen einer Behandlung sollte daher gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Kombinationstherapie mit Pentasa und Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin hat in einigen Studien ein gehäuftes Auftreten von myelosuppressiven Effekten gezeigt, und eine Wechselwirkung scheint zu bestehen, wenngleich der Mechanismus der Interaktion nicht vollständig bekannt ist. Eine regelmäßige Kontrolle der Leukozyten wird empfohlen und die Dosierung der Thiopurine sollte entsprechend angepasst werden.

Es gibt schwache Hinweise, dass Mesalazin die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verringern könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Pentasa soll während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, ausgenommen der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt nach Einschätzung des Arztes die möglichen Risiken. Die Grunderkrankung [chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED)] selbst kann ein erhöhtes Risiko für die Schwangerschaft darstellen.

Schwangerschaft

Mesalazin passiert die Plazentaschranke, wobei die Konzentration im Nabelschnurplasma geringer ist als im Plasma der Mutter. Die Konzentrationen des Metaboliten Acetyl-Mesalazin im Nabelschnurplasma und im Plasma der Mutter waren vergleichbar. Tierexperimentelle Studien mit eingenommenem Mesalazin zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, embryo-fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Es gibt keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Pentasa bei Schwangeren. Die veröffentlichten Daten zur Anwendung von Mesalazin beim Menschen sind begrenzt und zeigen keine erhöhte Gesamtrate angeborener Missbildungen. Einige Daten zeigen eine erhöhte Rate von Früh- und Totgeburten und geringem Geburtsgewicht. Jedoch treten diese negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft auch in Verbindung mit akuten Schüben chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen auf.

Bei Neugeborenen, deren Mütter mit Pentasa behandelt wurden, wurden Veränderungen des Blutbildes (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie) beobachtet.

Ein Fall von Nierenversagen bei einem Neugeborenen nach Langzeitanwendung einer hohen Dosis Mesalazin (2-4 g, oral) während der Schwangerschaft wurde berichtet.

Stillzeit

Mesalazin tritt in die Muttermilch über. Die Mesalazin-Konzentration in der Muttermilch ist geringer als im Blut der Mutter, wohingegen der Metabolit Acetyl-Mesalazin in ähnlichen oder höheren Konzentrationen vorliegt.

Es wurden keine kontrollierten Studien mit Pentasa während der Stillzeit durchgeführt. Es sind derzeit nur wenige Daten zur oralen Anwendung während der Stillzeit verfügbar. Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Diarrhoe beim Kleinkind können nicht ausgeschlossen werden. Daher ist Pentasa während der Stillzeit nur anzuwenden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Falls der Säugling Durchfall entwickelt, soll das Stillen beendet werden.

Fertilität

Daten aus Tierexperimenten zeigen keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pentasa 1 g - Zäpfchen haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten in klinischen Studien auftretenden Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Nausea, Abdominalschmerz, Kopfschmerzen, Erbrechen und Hautausschlag.

Vereinzelte können Überempfindlichkeitsreaktionen und arzneimittelinduziertes Fieber auftreten. Nach rektaler Anwendung können lokale Reaktionen wie Pruritus, Beschwerden im Mastdarm und Stuhldrang auftreten.

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist wichtig anzumerken, dass einige dieser Nebenwirkungen auch auf die Darmerkrankung selbst zurückgeführt werden können.

Nebenwirkungsfrequenz, basierend auf klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung:

MedDRA Organklasse	Häufig (≥1/100, <1/10)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			verändertes Blutbild [Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose, Neutropenie, Leukopenie (inkl. Granulozytopenie), Panzytopenie, Thrombozytopenie und Eosinophilie (als Teil einer allergischen Reaktion)]	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich anaphylaktische Reaktion	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Periphere Neuropathie Benigne intrakranielle Hypertonie bei Heranwachsenden	
Herzerkrankungen		Myokarditis* Perikarditis*	Perikarderguss	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Allergische und fibrotische Lungenreaktionen (inkl. Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus), allergische Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, interstitielle Lungenerkrankung, Lungeninfiltration, Pneumonitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Flatulenz	Akute Pankreatitis* Erhöhte Amylasewerte, (Blut und/oder Urin)	ausgedehnte Colitis (Pancolitis)	

Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Transaminase-Werte, erhöhte Cholestaseparameter (z.B. alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase und Bilirubin), Hepatotoxizität (inkl. Hepatitis*, cholestatische Hepatitis, Zirrhose, Leberversagen)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag (inkl. Urtikaria, erythematösem Hautausschlag)	Lichtempfindlichkeit**	Reversible Alopezie, allergische Dermatitis, Erythema multiforme, Angioödem	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)***
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Myalgie, Arthralgie, Lupus erythematodes- ähnliches Syndrom (systemischer Lupus erythematodes)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenfunktionsstörung (einschl. akute/chronische interstitielle Nephritis*, nephrotisches Syndrom), akute/chronische Niereninsuffizienz, Verfärbung des Urins	Nephroliathiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Reversible Oligospermie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Analbeschwerden und Reizungen an der Applikationsstelle, Juckreiz und Gefühl einer unvollständigen Defäkation (Tenesmus)		Arzneimittelfieber	

(*) Der Mechanismus von Mesalazin-induzierter Myo- und Perikarditis, Pankreatitis, Nephritis und Hepatitis ist unbekannt, könnte aber allergischen Ursprungs sein. Nähere Informationen bezüglich Nephrolithiasis sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

(**) Lichtempfindlichkeit

Bei Patienten mit bereits bestehenden Hauterkrankungen, wie beispielsweise atopischer Dermatitis und atopischem Ekzem, wurden schwerwiegendere Reaktionen berichtet.

Kinder und Jugendliche

Es gab sehr wenige Berichte über benigne, intrakranielle Hypertonie (gutartiger, erhöhter Druck im Gehirn) bei Jugendlichen. Die Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und/oder Seh- oder Hörstörungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Akute Tierstudien: Einzelne orale Mesalazin-Dosen bis 5 g/kg bei Schweinen bzw. einzelne intravenöse Mesalazin-Dosen von 920 mg/kg bei Ratten waren nicht tödlich.

Anwendung am Menschen: Die klinische Erfahrung zur Überdosierung von Pentasa ist begrenzt und zeigt keinen Hinweis auf Nieren- oder Lebertoxizität. Da es sich bei Pentasa um ein Aminosalicylat handelt, kann es zu Symptomen einer Salicylat-Vergiftung wie z.B. Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes, Hyperventilation, Lungenödem, Erbrechen, Dehydratation und Hypoglykämie kommen. Symptome einer Überdosierung von Salicylaten sind in der Literatur gut dokumentiert. Es gibt Berichte über Patienten, die tägliche Dosis von 8 Gramm für einen Monat ohne Nebenwirkungen eingenommen haben.

Es gibt kein spezifisches Antidot, die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung im Krankenhaus schließt eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion ein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Entzündungshemmer, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel, Mesalazin
ATC-Code: A07EC02

Wirkmechanismus: Mesalazin ist der wirksame Bestandteil von Sulfasalazin, das für die Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn verwendet wird.

Die therapeutische Wirksamkeit von Mesalazin ist eher auf einen lokalen Effekt an der entzündeten Darmwand als auf einen systemischen Effekt zurückzuführen.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Schwere der Darmentzündung bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die mit Mesalazin behandelt werden, invers mit der Konzentration von Mesalazin in der Mukosa korreliert. Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kommt es zu verstärkter Leukozytenmigration, abnormaler Cytokinproduktion, vermehrter Produktion von Arachidonsäuremetaboliten, speziell Leukotrien B₄, und vermehrtem Auftreten freier Radikale im entzündeten Darmbindegewebe. Der Wirkmechanismus von Mesalazin ist nicht vollständig bekannt, jedoch sind Mechanismen wie die Aktivierung der γ -Form des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR- γ) und die Inhibierung des Nuklearfaktors kappa B (NF- κ B) in der intestinalen Mukosa beteiligt. Die pharmakologische in-vitro- und in-vivo-Wirksamkeit von Mesalazin besteht in einer Hemmung der Leukozyten-Chemotaxis, Verminderung der Cytokin- und Leukotrien-Produktion und

Abfangen der freien Radikale. Es ist nicht bekannt, ob diese Mechanismen bzw. welche, die größte Bedeutung für die klinische Wirksamkeit von Mesalazin haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Charakteristika des Wirkstoffes:

Disposition und lokale Verfügbarkeit: Die therapeutische Wirksamkeit von Mesalazin ist höchstwahrscheinlich auf die topische Wirkung des Wirkstoffes auf die erkrankten Bereiche der intestinalen Mukosa zurückzuführen.

Pentasa 1 g - Zäpfchen sind dazu bestimmt, den distalen Teil des Intestinaltrakts bei geringer systemischer Absorption mit hohen Mesalazinkonzentrationen zu versorgen. Suppositorien wirken im Rektum.

Resorption: Die Absorption nach rektaler Gabe ist niedrig, hängt jedoch ab von der Dosis, der Formulierung und dem Grad der Ausbreitung. Bezogen auf Urin-Wiederfindungsdaten von gesunden Probanden im Steady-State bei einer Dosierung von 2 g (1 g x 2)/Tag werden etwa 10% der Dosis aus den Suppositorien absorbiert.

Verteilung: Mesalazin und Acetyl-Mesalazin durchdringen nicht die Blut-Hirn-Schranke. Die Proteinbindung von Mesalazin beträgt ca. 50%, von Acetyl-Mesalazin ca. 80%.

Biotransformation: Mesalazin wird sowohl präsystemisch durch die intestinale Mukosa als auch systemspezifisch in der Leber hauptsächlich durch NAT-1 zu N-Acetyl-Mesalazin (Acetyl-Mesalazin) metabolisiert. Die Acetylierung erfolgt teilweise auch durch Bakterien im Kolon. Die Acetylierung scheint vom Acetylierungs-Phänotyp des Patienten unabhängig zu sein. Das Verhältnis von Acetyl-Mesalazin zu Mesalazin im Plasma beträgt 3,5 nach oraler Gabe einer Tagesdosis von 3 x 500 mg, bzw. 1,3 nach 3 x 2 g, was auf eine dosisabhängige Acetylierung zurückgeführt werden kann, die einem Sättigungsmechanismus unterliegt.

Elimination: Die Plasmahalbwertszeit von reinem Mesalazin beträgt etwa 40 Minuten, für Acetyl-Mesalazin etwa 70 Minuten.

Beide Substanzen werden im Urin (hauptsächlich Acetyl-Mesalazin) und in den Fäzes ausgeschieden.

Patienten-Charakteristika:

Die Freisetzung von Mesalazin an der Darmschleimhaut nach oraler Gabe wird durch pathophysiologische Veränderungen wie Diarrhoe und erhöhte Azidität im Darm nur leicht beeinflusst. Bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion kann die daraus resultierende verminderte Eliminationsrate und vermehrte systemische Konzentration von Mesalazin ein erhöhtes Risiko von nephrotoxischen Nebenwirkungen bedingen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei allen untersuchten Spezies wurden nephrotoxische Effekte gezeigt. Die Dosierungen und Plasmakonzentrationen, bei denen kein toxischer Effekt auftritt (No Observed Effect Levels – NOAELs), sind bei Ratten und Affen 2- bis 7,2-mal größer als beim Menschen.

Bei Tieren fand sich keine signifikante Toxizität hinsichtlich des Gastrointestinaltrakts, der Leber und des hämatopoetischen Systems.

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen haben keine mutagene Wirkung gezeigt. An Ratten durchgeführte Untersuchungen zum tumorigenen Potential zeigten keinen substanzabhängigen Anstieg der Tumorfrequenz.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit oral verabreichtem Mesalazin zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf Fertilität, Schwangerschaft, embryo-fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat, Talk, Povidon, Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Doppel-Aluminiumfolie (heißsiegellackiert).
Packungsgrößen: 10, 28 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H.
1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20055

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juli 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Oktober 2011

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig