

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Pentasa 1 g endaðarmsstílar.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver stíll inniheldur 1 g af mesalazíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Endaðarmsstíll.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Til meðferðar á sárum og bólgu í endaðarmi (ulcerative proctitis).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Fullorðnir: 1 g (einn endaðarmsstíll) einu sinni til tvisvar sinnum á dag.

Börn: Reynsla af notkun lyfsins, og upplýsingar um verkun hjá börnum er takmörkuð.

Aldraðir: Ekki þarf að minnka skammta.

Skert nýrnastarfsemi: Sjá kafla 4.4

Ráðlagt er reynt sé að hafa hægðir rétt áður en endaðarmsstílnir eru notaðir.

Ráðlagt er að ýta endaðarmstílnum eins langt inn í endaðarminn og mögulegt er. Lyfinu á að halda í endaðarminum eins lengi og hægt er til að tryggja fullan meðferðarskammt.

Endaðarmstíllana má nota ásamt töflum þegar um alvarlegan útbreiddan sjúkdóm er að ræða og einnig í þeim tilvikum þegar svörun er hæg þegar eingöngu er meðhöndlað með lyfi til inntöku.

#### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir mesalazíni, salisýlötum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Alvarleg lifrar- og/eða nýrnabilun.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Flestir þeirra sjúklinga sem hafa óþol eða ofnæmi fyrir súlfasalazíni geta notað Pentasa án þess að þurfa að hafa áhyggjur af slíkum einkennum. Gæta skal þó varúðar við meðferð sjúklinga sem eru með ofnæmi fyrir súlfasalazíni (vegna hættu á ofnæmi fyrir salisýlötum). Alvarleg húðviðbrögð (SCAR), þar með talið lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos (TEN), hafa verið tilkynnt í tengslum við meðferð með mesalazíni. Við bráð einkenni óþols eins og magakrampa, magaverki, hita og mikinn höfuðverk

og/eða við fyrstu teikn og einkenni um alvarleg húðviðbrögð, eins og húðútbrot, slímhimnuskemmdir eða hvaða önnur teikn um ofnæmi sem er, skal hætta meðferð strax.

Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Læknirinn þarf að meta lifrarpróf, svo sem ALAT eða ASAT, fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur.

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum með blæðingahneigð. Meta þarf nýrnastarfsemi reglulega (t.d. með mælingu kreatínins í sermi) sérstaklega við upphaf meðferðar. Læknirinn þarf að meta þvag (þvagstrimlar) fyrir meðferð og meðan á henni stendur. Hafa ber í huga eiturveikun á nýru af völdum mesalazíns, ef nýrnastarfsemi sjúklings skerðist meðan á meðferð stendur. Við samhliða notkun annarra lyfja sem þekkt er að geti haft eitúráhrif á nýru, á að fylgjast oftast með nýrnastarfseminni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með virkt magasár.

Fylgjast skal vel með sjúklingum með lungnasjúkdóma allan meðferðartímann, sérstaklega þeim sem eru með astma.

Ofnæmisviðbragða í hjarta (hjartavöðvabólga og gollursbólga) af völdum mesalazíns hefur orðið vart í mjög sjaldgæfum tilfellum. Alvarleg blóðmeiðing (blood dyscrasias) hafa örsjaldan verið skráð í tengslum við notkun mesalazíns. Mælt er með deilitalningu fyrir meðferð og meðan á henni stendur, samkvæmt ákvörðun læknisins. Eins og greint er frá í kaflanum um milliverkanir getur samhliða meðferð með mesalazíni aukið hættu á blóðmeiðingum hjá sjúklingum sem fá azatíoprín, 6-mercaptópúrín eða tíóguanín (sjá kafla 4.5). Hætta skal meðferð við grun um þessar aukaverkanir.

#### Sjálfvakinn innankúpuháþrýsingur

Sjálfvakinn innankúpuháþrýsingur (sýndarheilaaexli) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá mesalazín. Sjúklingum á gera kunnugt um teikn og einkenni sjálfvakans innankúpuháþrýsings, meðal annars verulegan þrálátan höfuðverk, sjóntruflanir eða eyrnastuð. Ef sjálfvakinn innankúpuháþrýsingur kemur fram á að íhuga að hætta meðferð með mesalazíni.

Greint hefur verið frá tilvikum um nýrnasteina við notkun mesalazíns, þ.m.t. steina sem eru 100% úr mesalazíni. Ráðlagt er að tryggja fullnægjandi vökvainntöku meðan á meðferð stendur.

Samkvæmt almennri viðmiðun er mælt með eftirfylgnirannsóknum 14 dögum eftir upphaf meðferðar, síðan 2-3 rannsóknum með 4 vikna millibili. Ef niðurstöður rannsókna eru eðlilegar skal endurtaka rannsóknir á þriggja mánaða fresti, annars um leið og einhver einkenni um sjúkdóm koma fram.

Mesalazín getur valdið rauðbrúnum litabreytingum á þvagi ef það kemst í sneringu við natríumhýpóklórít bleikiefni (klór) (t.d. í salernum sem hreinsuð hafa verið með bleikiefnum sem sum innihalda natríumhýpóklórít (klór)).

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliða meðferð með Pentasa og azatíopríni, 6-mercaptópúríni eða tíóguaníni hafa sýnt aukna tíðni beinmergsbælingar og ekki er hægt að útiloka milliverkun. Þó hefur verkunarháttur þessa ekki verið staðfestur. Mælt er með reglulegum rannsóknum á hvítum blóðkornum og aðlaga skömmtun tíópúríns samkvæmt því.

Veik merki eru um að mesalazín geti minnkað storkuvörn warfaríns.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Frjósemi

Dýrarannsóknir með mesalazíni sýna engin áhrif á frjósemi hjá körlum og konum.

Ekki á að nota Pentasa á meðgöngu og við brjóstagjöf nema ef læknirinn metur að líklegur ávinningur við meðferð vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Undirliggjandi sjúkdómur (virkur bólgusjúkdómur í þörmum) getur aukið hættu á neikvæðum áhrifum á meðgöngu.

#### Meðganga

Mesalazín fer yfir fylgju. Þéttni mesalazíns í naflastrengsplasma er minni en í plasma móður, en umbrotsefnið asetýlmesalazín er þó í sömu þéttni í naflastreng og í plasma móður.

Dýrarannsóknir með mesalazín til inntöku benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi, meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

Vel stýrðar rannsóknir á notkun Pentasa á meðgöngu hafa ekki verið gerðar. Takmarkaðar upplýsingar um mesalazín hjá mönnum sýna ekki fram á aukna heildartíðni á vansköpun hjá nýburum.

Allnokkrar upplýsingar sýna aukna tíðni fyrirburafæðinga, andvana fæðinga og minnkaða fæðingarþyngd, sem tengist reyndar einnig bólgusjúkdómi í þörmum.

Greint hefur verið frá blóðsjúkdómum (blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi) hjá nýburum mæðra sem hafa fengið meðferð með Pentasa.

Nýrnabilun hjá nýbura var skráð í einu tilfalli, eftir langtíma notkun móður á stórum mesalazín skammti (2 til 4 g til inntöku) á meðgöngu.

#### Brjóstagjöf

Mesalazín skilst út í brjóstamjólk. Þéttni mesalazíns í brjóstamjólk er minni en í plasma móður, en umbrotsefnið asetýlmesalazín mælist hins vegar í sömu eða meiri þéttni.

Samanburðarrannsóknir með notkun Pentasa samhliða brjóstagjöf hafa ekki verið gerðar. Takmörkuð reynsla er enn sem komið af notkun mesalazíns til inntöku hjá konum með barn á brjósti. Ekki er hægt að útiloka ofnæmisviðbrögð t.d. niðurgang. Fáir ungbarnið niðurgang á að hætta brjóstagjöf.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pentasa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar, sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum, eru niðurgangur, ógleði, kvíðverkir, höfuðverkur, uppköst og útbrot. Ofnæmisviðbrögð og lyfjahiti sjást öðru hverju og alvarleg húðviðbrögð (SCAR), þar með talið lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson-heilkenni og húðþekjudrepslos (TEN), hafa verið tilkynnt í tengslum við meðferð með mesalazíni (sjá kafla 4.4). Eftir gjöf lyfsins í endaparm getur auk þess komið fram staðbundin erting eins og kláði, óþægindi í endaparmi eða tilfinning um hægðarþörf.

Tíðni aukaverkana byggt á klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkyfningum eftir markaðssetningu:

Líffæraflokkur	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$ )	Koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ )	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Blóð og eitlar			Blóðsjúkdómar eins og: Blóðleysi, vanmyndunarblóðleysi kyrningahrap, daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð (þ.m.t. kyrningafæð), blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, og eósínfíklafjöld (sem hluti af ofnæmisviðbrögðum)	
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofnæmisútbrot, bráðaofnæmi, lyfjahiti	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Svimi	Úttaugakvilli, sjálfvakinn innankúpuháþrýsingur (sjá kafla 4.4)	
Hjarta		Hjartavöðvabólga*, gollurhúsbólga*	Vökvi í kringum hjarta	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Ofnæmisbólga í lungnablöðrum, ofnæmisviðbrögð og trefjamyndun (þ.m.t. mæði, hósti, berkjukrampi, eósínfíklafjöld í lungum, millivefslungna- sjúkdómur, íferð í lungum, lungnabólga)	
Meltingarfæri	Niðurgangur, kviðverkir, ógleði, uppköst, uppbæmba	Bráð brisbólga*, hækkun á amýlasa (blóð eða þvag),	Sáraristilbólga	
Lifur og gall			Hækkun lifrarensíma, gallteppuþátta (cholestasis parameters) og bilirúbíns, eiturvekanir á lifur (þ.m.t. lifrarbólga*, gallteppulifrarbólga, skorpulifur, lifrabilun)	

Líffæraflokkur	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til ≤1/1.000)	Koma örsjaldan fyrir (≤1/10.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Húð og undirhúð	Útbrot (þ.m.t. ofsakláði, útbrot með hörundsroða)	Ljósnaemi**	Hárlos (tímabundið), ofnæmisbjúgur, regnbogaroði	Stevens-Johnson-heilkenni, húðþekjudrepslos (TEN), lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaverkir, liðverkir, viðbrögð sem líkjast rauðum úlfum	
Nýru og þvaghæri			Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. millivefsnýrnabólga* (bráð og langvinn), nýrunga-heilkenni, nýrnabilun (bráð/langvinn)), mislitun þvags***	Nýrnasteinar***
Æxlunarfæri og brjóst			Sæðisfrumnaekla (tímabundin)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Óþægindi í endaparmi og erting á íkomustað, kláði, hægðapörf			

\*) Verkunarmáti mesalazíns sem veldur hjartavöðva- og gollurhúsbólgu, brisbólgu, nýrnabólgu og lifrabólgu er ekki þekktur, en gæti verið vegna ofnæmisviðbragða.

\*\*) Ljósnaemi: Greint hefur verið frá fleiri alvarlegum aukaverkunum hjá sjúklingum sem þegar eru með húðvandamál, t.d. ofnæmishúðbólgu og ofnæmisexem.

\*\*\*) Sjá kafla 4.4 fyrir nánari upplýsingar.

Margar þessara aukaverkana geta einnig verið hluti af þarmabólgujúkdómnum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### Bráð eitrun í dýrarannsóknum

Stakir mesalazín skammtar til inntöku allt að 5 g/kg hjá svínum eða stakur 920 mg/kg mesalazín skammtur í bláæð hjá rottum voru ekki banvænir.

### Reynsla hjá mönnum

Takmörkuð klínísk reynsla á ofskömmun Pentasa bendir ekki til eiturvekana á nýru- eða lifur. Þar

sem Pentasa er amínósalísýlat geta einkenni salísýlateitrunar komið fram. Einkenni eiturvekana af völdum salísýlata eru vel skilgreind í birtum skrifum. Greint hefur verið frá tilvikum þar sem sjúklingar hafa tekið inn 8 g á dag í einn mánuð, án aukavekana.

Lítill hætta er á ofskömmtun með þessu lyfjaformi.

Ekkert sérstakt mótefni er til og meðferðin er einkenna- og stuðningsmeðferð. Við meðferð á sjúkrahúsi á að fylgjast vel með nýrnastarfsemi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við þarmabólgu, amínósalísýlata og svipuð lyf. ATC-flokkur: A 07 E C 02.

Mesalazín er hinn virki hluti súlfasalazín sameindarinnar, sem lengi hefur verið notað til meðferðar á sáraristilbólgu og Crohns sjúkdómi.

Talið er að lækningalegt gildi mesalazíns sé vegna staðbundinnar verkunar á bólgu í slímhúð í þörmum fremur en vegna altækrar verkunar. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til að alvarleiki bólgu í þörmum hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fá meðferð með mesalazíni sé í öfugu hlutfalli við þéttni mesalazíns í þarmaslímhúð

Aukinn flutningur hvítra blóðkorna, óeðlileg myndun cýtókína, aukin myndun umbrotsefna arakídonasýru (einkum leukótrien B4) og aukin myndun sindurefna (free radicals) í bólgnum vefjum meltingarfæra er til staðar hjá sjúklingum með bólgusjúkdóma í þörmum.

Verkunarháttur mesalazíns er ekki þekktur til fulls en talið er að um virkjun  $\gamma$ -forms PPAR- $\gamma$  örva (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) og hömlun NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) í þarmaslímhúð, sé að ræða. Lyfhrif mesalazíns *in vitro* og *in vivo* sýna verkun sem hamlar efnasækni (chemotaxis) hvítra blóðkorna, dregur úr myndun cýtókína, leukótrína og sindurefna. Sem stendur er ekki þekkt hver þessa verkunarháttar, ef einhver, skiptir höfuðmáli fyrir verkun mesalazíns.

### 5.2 Lyfjahvörf

#### Almennir eiginleikar virka efnisins

##### Dreifing og staðbundið aðgengi

Verkun mesalazíns er að öllum líkindum háð því að lyfið komist í snertingu við skaddaða svæði slímhimnu í þörmum.

Eftir gjöf Pentasa endaparmsstíla næst há þéttni mesalazíns í endaparmi og altækt frásog er lítið.

##### Frásog

Frásog er lítið eftir gjöf í endaparm, en er háð skammti, lyfjaformi og dreifingu. Á grundvelli mælinga á þvagi frá heilbrigðum sjálfboðaliðum við stöðuga blóðþéttni, sem næst við gjöf 2 g dagsskammts (1 g tvisvar sinnum á dag) var frásog u.þ.b. 10% þegar endaparmsstílar voru notaðir.

##### Dreifing

Mesalazín og asetýlmesalazín berst ekki yfir blóð-heila þröskuld. Próteinbinding mesalazíns í plasma er um 50% og asetýlmesalazíns um 80%.

##### Umbrot

Mesalazín umbrotnar utan líffærakerfa (presystemic) í þarmaslímhúð og altækt í lifur í N-asetýlmesalazín aðallega af N-asetýltransferasa 1 (NAT-1).

Einnig á sér stað asetýlering fyrir tilstilli þarmabaktería. Asetýleringin virðist óháð asetýleringshæfni sjúklingsins.

## Brotthvarf

Bæði mesalazín og asetýlmesalazín skiljast út með þvagi og hægðum. Útskilnaður í þvagi er einkum á formi asetýlmesalazíns.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Eiturverkanir á nýru hafa sést hjá öllum dýrategundum sem hafa verið rannsakaðar. Plasmaþéttni án merkjanlegra skaðlegra áhrifa hjá rottum og öpum er 2-7,2 falt meiri en við skammta sem notaðir eru hjá mönnum.

Rannsóknir sem gerðar hafa verið *in vitro* og *in vivo* hafa ekki leitt í ljós merki um stökkbreytingar. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum sýndu engin merki um aukna tíðni æxlismyndunar af völdum efnisins.

Dýrarrannsóknir með mesalazín til inntöku benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi, meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Póvídón, makrógól 6000, magnesíumsterat og talkúm.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Þynna (álumbúðir).

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Ferring Lægemidler A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Danmörk.

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

MTnr 900152 (IS).

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 1991.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. apríl 2008.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

13. janúar 2026.