

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Pentasa 1 g endaparmsdreifa.

### 2. INNIHALDSLÝSING

100 ml af endaparmsdreifu innihalda 1 g af mesalazíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Endaparmsdreifa í stakskammtafláti.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Til meðferðar á sárum og bólgu í endaparmi og bugaristli (ulcerative proctosigmoiditis).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Fullorðnir: 1 g (innihald einnar plastflösku) fyrir svefn. Mælt er með að reynt sé að hafa hægðir rétt fyrir notkun endaparmsdreifunnar. Endaparmsdreifan er varin með lokuðum álpoka og á að nota hana strax eftir að umbúðir eru opnaðar.

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

Meðferðarlengd er yfirleitt 2-4 vikur. Meðferðarlengd ræðst af einkennum og niðurstöðum úr ristilspeglunum.

Lyfjagjöf: Fyrir notkun er endaparmsdreifan hituð upp í u.þ.b. 37°C. Endaparmsdreifuna á að hrista vel fyrir notkun. Til að auðvelda innsetningu má smyrja vaselíni á stútinn. Sjúklingurinn leggst á vinstri hlið og stúturinn er færður varlega inn í endaparminn, eins langt og hægt er. Innihaldinu er dælt inn með því að kreista plastflöskuna og halda henni samanklemmdri á meðan stúturinn er dreginn út úr endaparminum. Til að koma í veg fyrir rennsli úr endaparmi þarf sjúklingurinn að liggja kyrr um stund og jafnframt reyna að komast hjá að hafa hægðir eins lengi og hægt er helst í 8 klst. eftir inndælingu, svo að áhrif lyfsins verði eins mikil og mögulegt er.

#### 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, 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 kreatíníns í sermi) sérstaklega við upphaf meðferðar. Læknirinn þarf að meta þvag (þvagstrimlar) fyrir meðferð og meðan á henni stendur. Hafa ber í huga eiturverkun á nýru af völdum mesalazíns, ef nýrnastarfsemi sjúklings skerðist meðan á meðferð stendur. Við samhliða notkun annarra lyfja sem þekkt er að geti haft eituráhrif 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 blóðmeini (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 blóðmeinum hjá sjúklingum sem fá azatíoprín, 6-mercaptopúrín eða tíóguanín (sjá kafla 4.5). Hætta skal meðferð við grun um þessar aukaverkanir.

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 snertingu 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-mercaptopúríni 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 brjóstagjöf

##### Frjósemi

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

Ekki á að nota Pentasa á meðgöngu og við brjóstagið 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.

#### Brjóstagið

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 brjóstagið 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 brjóstagið.

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

Mesalazín 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, kviðverkir, höfuðverkur, uppköst og útbrot. Ofnæmiseinkenni 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 byggð á klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu:

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 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. bráðaofnæmi, lyfjahiti	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Svimi	Úttaugakvilli, Góðkynja hækkun á innankúpuþrýstingi hjá ungu fólki á kynþroskaskeiði	
Hjarta		Hjartavöðvabólga* Gollurhúsbólga*	Vökvi í kringum hjarta	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Ofnæmisbólga í lungnablöðrum, ofnæmisviðbrögð og trefjamyndun (þ.m.t. mæði, hósti, berkjukrampi, eósíníklafjöld í lungum, millivefslungna-sjúkdómur, íferð í lungum, lungnabólga)	
Meltingarfæri	Niðurgangur Kviðverkir Ógleði Uppköst Uppþemba	Bráð brisbólga* Hækkun á amýlasa (blóð eða þvag),	Sáraristilbólga	
Lifur og gall			Hækkun lifrarenísíma, gallteppuþátta (cholestasis parameters) og bilirúbíns, eiturverkanir á lifur (þ.m.t. lifrabólga*, gallteppulifrabólga, skorpulifur, lifrabilun)	
Húð og undirhúð	Útbrot (þ.m.t. ofsakláði, útbrot með hörundsroða)	Ljósnaemi**	Hárlos (tímabundið) Ofnæmisjúgur Regnbogaróði	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 þvaggfæri			Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. millivefsnýrnabólga* (bráð og langvinn), nýrunga-heilkenni, nýrnabilun	Nýrnasteinar***

			(bráð/langvinn) Mislitun þvags***	
Æxlunarfæri og brjóst			Sæðisfrumnaekla (tímabundin)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Óþægindi í endaþarmi og erting á íkomustað, kláði, hægðabörf			

\*) 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 dýrarannsóknnum

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 aukaverkana.

Lítil hættu er á ofskömmun 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, amínósalísýlsýra og svipuð lyf. ATC-flokkur: A 07 EC 02.

Mesalazín er hinn virki hluti súlfasalazín sameindarinnar, sem lengi hefur verið notuð 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

arakíðonsýru (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 þarmslímhúð, 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 endaparmsdreifu næst há þéttni mesalazíns í neðsta hluta þarma og ristils 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 sjálfbodaliðum við stöðuga blóðþéttni, sem næst við gjöf 2 g dagsskammts (1 g tvisvar sinnum á dag) var frásog u.þ.b. 15-20% þegar endaparmsdreifa var notuð.

#### 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 þarmslímhúð 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.

### Eiginleikar hjá sjúklingum

Komið hefur í ljós að frásog er verulega minna eftir gjöf Pentasa endaparmsdreifu hjá sjúklingum með virka sáraristilbólgu í samanburði við þá sem eru með hjaðnandi sjúkdóm.

## 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.

Dýrannsóknir 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**

Tvínatríumedetat, natríummetabísúlfít (E223), natríumasetatþrífýdrat, óþynnt saltsýra, hreinsað vatn.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

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

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Gegnsæjar plastflöskur úr pólýetýleni með endaparmsstút í lokuðum nítrogefylltum álpoka.

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

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Ferring Lægemidler A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Danmörk

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

MTnr 880163 (IS).

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. janúar 1990.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. apríl 2008.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

5. febrúar 2024.