

1. Bezeichnung des Arzneimittels

PENTASA 1000 mg Zäpfchen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält 1 g Mesalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Zäpfchen

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum beschränkt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene: Soweit nicht anders verordnet, gilt für die Behandlung von Erwachsenen: Täglich 1 Zäpfchen in den Darm einführen.

Kinder: Es liegen nur wenige Daten und Erfahrung für die Anwendung bei Kindern vor.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. PENTASA Zäpfchen sind für die Langzeitbehandlung geeignet.

Vor der Anwendung von PENTASA Zäpfchen empfiehlt es sich, den Darm zu entleeren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die auf Sulfasalazin allergisch reagieren (Risiko einer Salicylatallergie). Bei akuten Symptomen einer Unverträglichkeit, z.B. Abdominalkrämpfe, Abdominalschmerzen, Fieber, starke Kopfschmerzen und Ausschlag, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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

Es wird empfohlen, das Arzneimittel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese nicht anzuwenden. Die Nierenfunktion sollte besonders während der Initialphase regelmäßig überwacht werden (z.B. Serum-Kreatinin). Der Urinstatus (Teststreifen) sollte nach Ermessen des behandelnden Arztes vor und während der Behandlung überprüft werden. Bei Patienten, die während der Therapie eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, sollte an eine Mesalazin-induzierte Nephrotoxizität gedacht werden. Die gleichzeitige Behandlung mit anderen als nephrotoxisch bekannten Stoffen wie NSARs und Azathioprin kann das Risiko renaler Nebenwirkungen erhöhen.

Bei Patienten mit akutem peptischen Ulkus ist Vorsicht geboten.

Patienten mit Lungenerkrankungen, insbesondere Asthma, sollten während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Mesalazin-induzierte kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myo- und Perikarditis) wurden selten beschrieben. Schwere Blutdyskrasien sind im Zusammenhang mit Mesalazin sehr selten beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.5). Blutuntersuchungen (Differentialblutbild) vor und während der Behandlung werden nach Ermessen des behandelnden Arztes empfohlen. Bei Verdacht auf diese Nebenwirkungen oder deren Auftreten muss die Behandlung abgebrochen werden.

Kontrolluntersuchungen werden 14 Tage nach Beginn der Behandlung empfohlen, anschließend zwei oder drei weitere Untersuchungen alle vier Wochen. Bei normalem Befund sollten dann alle drei Monate Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Falls Symptome auftreten, sollte sofort eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfasalazin sollte die Behandlung mit PENTASA Zäpfchen nur unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Bei Patienten, die PENTASA in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin oder Thioguanin erhalten haben, wurde ein erhöhtes Auftreten von myelosuppressiven Wirkungen festgestellt. Eine Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden, der Wirkmechanismus der Wechselwirkung ist jedoch nicht bekannt. Es wird empfohlen, die weißen Blutkörperchen regelmäßig zu kontrollieren und die Dosierung der Thiopurine entsprechend anzupassen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

PENTASA Zäpfchen sollen während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, ausgenommen der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt nach Einschätzung des Arztes die möglichen Risiken.

Schwangerschaft:

Mesalazin passiert die Plazentaschranke; Daten zu einer begrenzten Anzahl betroffener Schwangerschaften haben keine unerwünschten Wirkungen von Mesalazin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen gezeigt. Es liegen z.Zt. keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten vor.

Tierexperimentelle Studien mit oral eingenommenem Mesalazin zeigten keine direk-

ten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Bei Neugeborenen, deren Mütter mit PENTASA behandelt wurden, wurden Veränderungen des Blutbildes (Leukopenie, Thrombozytopenie und 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 sind nur wenige Daten zur oralen Anwendung während der Stillzeit verfügbar. Es wurden keine kontrollierten Studien mit PENTASA während der Stillzeit durchgeführt. Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Diarrhoe beim Kind können nicht ausgeschlossen werden. Wenn bei dem Kind Diarrhoe auftritt, sollte 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 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten in klinischen Studien auftretenden Nebenwirkungen sind Diarrhoe (3%), Nausea (3%), Abdominalschmerz (3%), Kopfschmerzen (3%), Erbrechen (1%) und Hautausschlag (1%). Gelegentlich können Überempfindlichkeitsreaktionen und Arzneimittelfieber auftreten.

Es können lokale Reaktionen wie Pruritus, Beschwerden im Rektalbereich und Stuhldrang auftreten.

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

Siehe Tabelle auf Seite 2

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

4.9 Überdosierung**Anwendung bei Tieren:**

Orale Einzelgaben von Mesalazin bis 5 g/kg in Schweinen und eine intravenöse Mesalazin-Einzelgabe von 920 mg/kg in Ratten waren nicht tödlich.

Anwendung beim Menschen:

Es liegen nur wenige Daten zur Überdosierung vor (z.B. versuchter Suizid mit hohen

PENTASA 1000 mg Zäpfchen

FERRING
 ARZNEIMITTEL

Systemorganklassen	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten: (< 1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Eosinophilie (als Teil einer allergischen Reaktion) Blutbildveränderungen (Anämie, aplastische Anämie, Leukopenie (inkl. Granulozytopenie und Neutropenie), Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem Pancolitis
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, pulmonare Eosinophilie, interstitielle Lungenerkrankung, Lungeninfiltration, Pneumonitis, Pleuritis)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Abdominalschmerzen Übelkeit Erbrechen	Akute Pankreatitis* Erhöhte Amylasewerte (Blut und/oder Urin) Flatulenz	
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte, Cholestaseparameter und Bilirubinwerte, Hepatotoxizität (einschl. Hepatitis*, cholestatische Hepatitis, Zirrhose, Leberversagen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag (inkl. Urtikaria, erythematösem Hautausschlag), Exanthem		Reversible Alopezie Quincke-Ödem
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Myalgie Arthralgie Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenfunktionsstörung (einschl. akute/chronische interstitielle Nephritis*, nephrotisches Syndrom), (akute/chronische) Niereninsuffizienz, Verfärbung des Urins
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Reversible Oligospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Arzneimittelfieber

(*) Der Mechanismus von Mesalazin-induzierter Myo- und Perikarditis, Pankreatitis, Nephritis und Hepatitis ist unbekannt, könnte aber allergischen Ursprungs sein.

oralen Dosen Mesalazin), die keinen Hinweis auf Nieren- oder Lebertoxizität zeigen. Es gibt kein spezifisches Antidot, die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Es gibt Berichte über Patienten, die orale Dosen von 8 g über einen Monat eingenommen haben, ohne dass Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Maßnahmen bei Überdosierung beim Menschen:

Symptomatische Behandlung im Krankenhaus. Engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiphlogistika, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel
ATC-Code: A07 EC 02

Mesalazin ist der wirksame Bestandteil von Sulfasalazin, das schon lange Zeit für die Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn verwendet wird. Klinische Untersuchungen zeigen, dass die therapeutische Wirksamkeit von Mesalazin, sowohl oral als

auch rektal angewendet, eher auf einen lokalen Effekt an der entzündeten Darmwand als auf einen systemischen Effekt zurückzuführen ist.

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. Die pharmakologische in-vitro- und in-vivo-Wirksamkeit von Mesalazin besteht in einer Hemmung der Leukozyten Chemotaxis, Ver-

minderung der Cytokin- und Leukotrien-Produktion und Abfangen der freien Radikale. Dagegen ist der Wirkmechanismus von Mesalazin noch nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs:

Die therapeutische Wirksamkeit von Mesalazin ist höchstwahrscheinlich auf den lokalen Kontakt des Wirkstoffs mit dem erkrankten Bereich der Intestinalmucosa zurückzuführen.

Resorption:

30–50 % der oralen Dosis werden hauptsächlich im Dünndarm resorbiert. Mesalazin ist im Plasma bereits 15 min nach Einnahme nachweisbar.

Maximale Plasmakonzentrationen werden 1–4 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach einer schrittweisen Abnahme ist Mesalazin 12 Stunden nach Verabreichung nicht mehr im Blut nachweisbar. Die Plasmakonzentrationskurve für Acetyl-Mesalazin verläuft ähnlich, die Konzentration ist jedoch höher und die Elimination langsamer.

Das Verhältnis von Acetyl-Mesalazin zu Mesalazin im Plasma beträgt nach oraler Gabe einer Tagesdosis von 3 × 500 mg 3,5 bzw. nach 3 × 2 g 1,3, was auf eine dosisabhängige Acetylierung zurückgeführt werden kann, die einem Sättigungsmechanismus unterliegt.

Die durchschnittlichen Steady-State-Plasmakonzentrationen von Mesalazin betragen für eine Dosierung von 1,5 g/Tag 2 µmol/l, für 4 g/Tag 8 µmol/l und für 6 g/Tag etwa 12 µmol/l. Für Acetyl-Mesalazin liegen die entsprechenden Konzentrationen bei 6 µmol/l, 13 µmol/l bzw. 16 µmol/l.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst bei oraler Gabe den Transport und die Freisetzung von Mesalazin nicht, reduziert jedoch die systemische Resorption.

Verteilung:

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

Biotransformation:

Mesalazin wird sowohl präsystemisch durch die Intestinalmucosa als auch systemspezifisch in der Leber zu N-Acetyl-Mesalazin (Acetyl-Mesalazin) metabolisiert. Die Acetylierung erfolgt teilweise durch Bakterien im Kolon. Die Acetylierung scheint vom Acetylierungs-Phänotyp des Patienten unabhängig zu sein.

Acetyl-Mesalazin gilt sowohl klinisch als auch toxikologisch als inaktiv.

Elimination:

Die Plasmahalbwertszeit von reinem Mesalazin nach i.v. Injektion beträgt etwa 40 Minuten, für Acetyl-Mesalazin etwa 70 Minuten. Aufgrund der kontinuierlichen Freisetzung von Mesalazin im gesamten Gastrointestinaltrakt ist die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Aufnahme nicht bestimmbar. Der Steady-State ist jedoch bei oraler Gabe nach einem Behandlungszeitraum von 5 Tagen erreicht.

Beide Substanzen werden im Urin, hier hauptsächlich Acetyl-Mesalazin, und mit 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 ein erhöhtes Risiko von nephrotoxischen Nebenwirkungen bedingen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine definierte Nephrotoxizität sowie mögliche gastrointestinale Toxizität wurde bei allen untersuchten Spezies gezeigt. Nachgewiesen wurde die Nephrotoxizität bei Dosierungen, die um den Faktor 5 bis 10 höher lagen als beim Menschen.

Im Tierversuch wurde keine signifikante Toxizität im Gastrointestinaltrakt, in der Leber oder im hämopoietischen System beobachtet.

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K30, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 10 Zäpfchen
OP mit 30 Zäpfchen
OP mit 90 Zäpfchen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

FERRING GmbH
Wittland 11
24109 Kiel

Mitvertreiber

FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
24103 Kiel
Tel.: (0431) 5852-0
Fax.: (0431) 5852-74

8. Zulassungsnummer

16944.00.02

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

07.01.1993/06.02.2008

10. Stand der Information

Februar 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende e-mail Adresse: info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin