

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pentasa 1g/100 ml, suspensie voor rectaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mesalazine 1 g/100 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor rectaal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Proctitis, proctosigmoiditis en linkszijdige colitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient aangepast te worden aan de ernst van de ziekte.

In het algemeen wordt voor volwassenen en oudere kinderen aanbevolen:

1 flacon suspensie voor rectaal gebruik iedere avond voor het slapen gaan, gedurende twee tot vier weken.

Er is weinig ervaring en slechts beperkte documentatie over een effect bij kinderen.

Wijze van toediening

Het klysma moet via de anus worden ingebracht. Om te voorkomen dat het klysma na toediening vroegtijdig het lichaam verlaat middels ontlasting, wordt aangeraden ontlasting te hebben vóór gebruik van het klysma. Zie verder rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor salicylzuurderivaten.
- Ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten, die overgevoelig zijn voor sulfasalazine (risico van allergie voor salicylzuurderivaten). In geval van acute intolerantie reacties zoals buikkrampen, acute buikpijn, koorts, ernstige hoofdpijn en huiduitslag, moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met laesies van maag en duodenum.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie. De leverfunctieparameters zoals ALT of AST moeten geëvalueerd worden voor en tijdens de behandeling, volgens het oordeel van de behandelende arts.

Het geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor patiënten met verminderde nierfunctie. De nierfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden (serum creatinine), vooral gedurende het begin van de behandeling. De urinaire functie (dip sticks) moet bepaald worden voor en tijdens de behandeling, volgens het oordeel van de behandelende arts. Bij patiënten die nierfunctiestoornissen ontwikkelen tijdens de behandeling, moet men denken aan mesalazine-geïnduceerde nefrotoxiciteit.

Gelijktijdige behandeling met andere bekende nefrotoxische middelen zoals NSAIDs en azathioprine, kunnen het risico op renale bijwerkingen vergroten. De frequentie van de controles van de nierfunctie moet in dit geval worden verhoogd.

Patiënten met een longaandoening, in het bijzonder astma, moeten zeer zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de behandeling.

Zelden zijn door mesalazine geïnduceerde cardiale overgevoeligheidsreacties (myo- en pericarditis) gerapporteerd. Ernstige bloedafwijkingen zijn zeer zelden gerapporteerd. Het wordt aanbevolen om het bloedbeeld te controleren voor en tijdens de behandeling, volgens het oordeel van de behandelende arts. Bij patiënten die behandeld worden met azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine, kan een gelijktijdige toediening van mesalazine leiden tot een groter risico op bloedbeeldafwijkingen (zie ook rubriek 4.5). Indien deze bijwerkingen vermoed worden of aangetoond zijn, dient de behandeling gestaakt te worden.

Als richtlijn worden 14 dagen na het begin van de behandeling follow-up testen aanbevolen, en daarna 2 tot 3 testen om de 4 weken. Als de resultaten normaal zijn, moeten de follow-up testen om de 3 maanden worden uitgevoerd. Als er andere symptomen optreden, moeten deze testen onmiddellijk worden uitgevoerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij een gelijktijdige behandeling met Pentasa en azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine werd in verscheidene studies een hogere frequentie van myelosuppressieve effecten aangetoond. Hoewel er een interactie lijkt te bestaan, is het mechanisme achter deze interactie niet volledig aangetoond. Regelmatige controle van de witte bloedcellen is aanbevolen en het doseringsschema van thiopurines zou overeenkomstig moeten worden aangepast.

Er zijn zwakke aanwijzingen dat mesalazine het anticoagulerend effect van warfarine kan verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies van Pentasa bij zwangere vrouwen. Beperkte gepubliceerde humane data van mesalazine tijdens de zwangerschap tonen geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen aan. Mesalazine passeert de placenta, maar de concentratie is lager dan bij de moeder.

Dierstudies geven geen aanwijzingen voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Pentasa mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer dit specifiek wordt geïndiceerd.

Borstvoeding

Mesalazine wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. De geacetyleerde vorm van mesalazine wordt in een hogere concentratie uitgescheiden in moedermelk. Er is melding gemaakt van sporadische acute diarree bij zuigelingen die borstvoeding kregen. Bij een beslissing over het geven

van borstvoeding tijdens gebruik van Pentasa moeten de voordelen van de borstvoeding worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid

De gegevens over mesalazine uit dierstudies tonen geen effect aan op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van Pentasa op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen, die in klinisch onderzoek zijn waargenomen, zijn diarree, misselijkheid, buikpijn, hoofdpijn, braken en huiduitslag.

Overgevoeligheidsverschijnselen kunnen zelden voorkomen.

Na rectale toediening kunnen lokale reacties, zoals pruritus, rectaal ongemak en aandrang optreden.

Frequentie van bijwerkingen gebaseerd op klinische studies en rapporten van 'Post-marketing surveillance'

MedDRA Orgaan klasse	vaak (≥1/100, <1/10)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Bloedaandoeningen zoals anemie, aplastische anemie, agranulocytose, neutropnie, leukopenie (inclusief granulocytopenie), pancytopenie, trombocytopenie en eosinofilie (als deel van een allergische reactie)
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreactie* inclusief allergisch exantheem, anafylactische reactie, Geneesmiddelenkoorts*
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn*	Duizeligheid	perifere neuropathie
Hartaandoeningen		Myo- en pericarditis	
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			allergische alveolitis, allergische en fibrotische longreacties (inclusief dyspnoea, hoesten, bronchospasme, pulmonale eosinofilie, interstitiële longaandoening, pulmonale infiltratie, pneumonitis en pleuropericarditis)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	diarree, buikpijn*, misselijkheid, braken,	verhoogde amylase, acute pancreatitis	pancolitis

MedDRA Orgaan klasse	vaak (≥1/100, <1/10)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)
	flatulentie		
Lever- en galaandoeningen			verhoogde leverenzymen*, cholestase parameters en bilirubine, hepato-toxiciteit (incl. hepatitis, cholestatische hepatitis, cirrhose, leverfalen)
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag* (inclusief urticaria, erythemateuze uitslag)	Fotosensitiviteit#	alopecia, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme en Stevens-Johnson syndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			myalgie, artralgie,
Nier- en urinewegaandoeningen			abnormale nierfunctie*, (inclusief acute en chronische interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, nierinsufficiëntie), verkleuring van de urine
Voortplantingsstelselaandoeningen			oligospermie (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	rectaal ongemak en rectale irritatie, pruritus en aandrang		

* zie rubriek 4.4

† zie rubriek 4.5

#Fotosensitiviteit

Bij patiënten met reeds bestaande huidaandoeningen zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem worden ernstigere reacties gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De weinig beschikbare gegevens betreffende overdosering (bv. Zelfmoordpoging met grote doses mesalazine) tonen geen nier- of levertoxiciteit aan. Er is geen specifiek antidotum bekend en behandeling is symptomatisch en ondersteunend

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Aminosalicylzuur en gelijke stoffen
ATC code:A07EC02.

Werkingsmechanisme:

Het is vastgesteld dat mesalazine het werkzame deel is van sulfasalazine dat gebruikt wordt bij de behandeling van colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn en proctitis.

Mesalazine oefent waarschijnlijk een lokaal ontstekingsremmende invloed uit op de pathologische veranderingen in de darmwand.

Bij patiënten met een chronische inflammatoire darmziekte komen verhoogde migratie van leucocyten, abnormale cytokine productie, verhoogde productie van arachidonzuur metaboliëten (met name leukotriënen 4), en een verhoogde ontwikkeling van vrije radicalen in de ontstoken darmwand voor. Mesalazine remt mogelijk de ontsteking door het remmen van de leucocyten chemotaxis, verminderen van cytokine,- en leukotriëen productie en binding van vrije radicalen. Het is momenteel niet bekend of en welke van deze effecten de belangrijkste rol speelt in het klinische effect van mesalazine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na rectale toediening is de absorptie laag en deze hangt af van de formulering en de mate van verspreiding. Bij een dagelijkse dosering van 2x 1 g anaal en onder steady state condities blijkt uit urine data van gezonde vrijwilligers dat ongeveer 10% van de dosis wordt geabsorbeerd na toediening van zetpillen en 15-20% na toediening van klysma's.

Distributie

Mesalazine en acetyl-mesalazine passeren de bloed-liquor barrière niet, de eiwitbinding van mesalazine is ongeveer 50%, van acetyl-mesalazine ongeveer 80%.

Metabolisme

Mesalazine wordt voornamelijk in de darmwand, maar ook in de lever geacetyleerd tot acetyl-mesalazine. Een gedeelte van de acetylering vindt ook plaats door de werking van de bacteriën uit het colon. De acetylering lijkt onafhankelijk van het acetylering-fenotype van de patiënt.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van mesalazine is ongeveer 40 minuten en van acetyl-mesalazine ongeveer 70 minuten. Beide stoffen worden met de urine en faeces uitgescheiden. De urinaire excretie bestaat voornamelijk uit acetyl-mesalazine.

Patiënt-kenmerken

Na toediening van Pentasa klysma bij patiënten met actieve colitis ulcerosa is de systemische absorptie significant verminderd in vergelijking met patiënten die zich in de remissie fase bevinden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij alle diersoorten die zijn getest werden nefrotoxische effecten aangetoond. In het algemeen lagen de doses die toxisch waren voor dieren een factor 5-10 hoger dan de doseringen die bij mensen wordt gebruikt. Verder duidt preklinisch onderzoek gebaseerd op studies met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductie toxiciteit niet op een risico voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat, natriummetabisulfiet, natriumacetaat, geconcentreerd zoutzuur en gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Pentasa 1 g/100 ml, suspensie voor rectaal gebruik is indien bewaard zoals aanbevolen 2,5 jaar houdbaar. Na de op de verpakking aangegeven vervaldatum mag zij niet meer worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pentasa 1g/100 ml, suspensie voor rectaal gebruik wordt geleverd in plastic flacons, die 1g mesalazine in 100 ml vloeistof bevatten. Iedere flacon is apart in aluminium verpakt, in een kartonnen doos met 7 stuks. In de doos bevinden zich ook 7 plastic zakken om de flacons hygiënisch in te kunnen brengen.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Om te voorkomen dat het klysma na toediening vroegtijdig het lichaam verlaat middels ontlasting, wordt aangeraden ontlasting te hebben vóór gebruik van het klysma.

1. Verwijder vlak voor gebruik de aluminiumverpakking van het klysma en schud goed
2. Draai de dop volledig rond (360°) om de sluiting te verbreken. U moet met de klok meedraaien
3. Omvat de klysmafacon met de rechterhand (evt. de linkerhand) binnen de plastic zak
4. De toediening kan het beste plaatsvinden als men met een opgetrokken rechterknie op de linkerzijde ligt (bij eventueel gebruik van de linkerhand de rechterzijde met opgetrokken linkerhand)
5. Breng het uiteinde van het klysma voorzichtig via de anus in. Knijp het klysma in meerdere langzame knepen rustig leeg. Het leegknijpen van het klysma zal niet langer dan 30-40 seconden duren.
6. Als het klysma leeg is kunt u het uiteinde van het klysma uit uw anus verwijderen (het is normaal als er klein laagje achterblijft in het klysma). Houd hierbij het klysma ingedrukt.
7. Blijf hierna 5-10 minuten liggen, zodat de vloeistof dieper in de dikke darm kan doordringen en de aandrang om de vloeistof er uit te laten lopen is verdwenen.
8. Trek de plastic zak over het lege klysma heen zodat deze zonder besmettingsgevaar kan worden weggegooid. Was hierna uw handen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring B.V.
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 11782

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 september 1987

Datum van laatste hernieuwing: 16 september 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6, 4.8 en 4.9: 28 maart 2018