

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

PENTASA Sachet 1000 mg Retardgranulat

PENTASA Xtend 2 g Retardgranulat

**Mesalazin****2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jeder Beutel PENTASA Sachet 1000 mg Retardgranulat enthält 1 g Mesalazin.

Jeder Beutel PENTASA Xtend 2 g Retardgranulat enthält 2 g Mesalazin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Retardgranulat

Weiß-graues bis hell weiß-braunes Granulat

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Leichte bis mittelschwere Colitis ulcerosa

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Colitis ulcerosa:**Erwachsene****Akuttherapie:**

Individuelle Dosierung bis zu 4 g Mesalazin einmal pro Tag oder aufgeteilt in zwei bis vier Einzeldosen.

**Erhaltungstherapie:**

Individuelle Dosierung: Empfohlene Dosierung 2 g Mesalazin einmal pro Tag.

**Kinder und Jugendliche**

Es liegen nur begrenzte Daten über die Wirkung bei Kindern (6–18 Jahre) vor.

Kinder ab 6 Jahre:**Akuttherapie:**

Die Dosierung muss individuell festgelegt werden, beginnend mit 30–50 mg/kg Körpergewicht/Tag, aufgeteilt in Einzeldosen. Höchstdosis: 75 mg/kg Körpergewicht/Tag in Einzeldosen. Die Gesamtdosis sollte 4 g/Tag (höchste Erwachsenenendosis) nicht überschreiten.

**Erhaltungstherapie:**

Die Dosierung muss individuell festgelegt werden, beginnend mit 15–30 mg/kg Körpergewicht/Tag, aufgeteilt in Einzeldosen. Die Gesamtdosis sollte 2 g/Tag nicht überschreiten (empfohlene Erwachsenenendosis).

Grundsätzlich wird empfohlen, Kindern bis 40 kg Körpergewicht die Hälfte der Erwachsenenendosis und Kindern über 40 kg die normale Erwachsenenendosis zu geben.

Das Granulat darf nicht gekaut werden. Der Inhalt des Beutels wird auf die Zunge gegeben und mit Wasser oder Orangensaft hinuntergeschluckt.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, einen der sonstigen Bestandteile oder Salicylate. Schwere Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die auf Sulfasalazin allergisch reagieren (Risiko einer Salicylallergie). 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 renalere 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 weitere Symptome auftreten, sollten diese Untersuchungen sofort durchgeführt werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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 Retardgranulat soll 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 über eine begrenzte Anzahl betroffener Schwangerschaften haben keine unerwünschten Wirkungen von Mesalazin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen ergeben. Es liegen z. Zt. keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten vor.

Tierexperimentelle Studien mit oral eingenommenem Mesalazin zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, embryo-fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Bei Neugeborenen, deren Mütter mit PENTASA Retardgranulat 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 wurden keine kontrollierten Studien mit PENTASA Retardgranulat während der Stillzeit durchgeführt. Es sind derzeit nur wenige Daten zur oralen Anwendung während der Stillzeit verfügbar.

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 Retardgranulat 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

**PENTASA Sachet 1000 mg Retardgranulat**  
**PENTASA Xtend 2 g Retardgranulat**
**FERRING**

ARZNEIMITTEL

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

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)		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.

(3%), Kopfschmerzen (3%), Erbrechen (1%) und Hautausschlag (1%).

Vereinzelte können Überempfindlichkeitsreaktionen und Arzneimittelfieber auftreten.

Siehe Tabelle

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

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

**Anwendung bei Tieren:** Eine intravenöse Mesalazin-Einzelgabe von 920 mg/kg bei Ratten und orale Einzelgaben von Mesalazin bis 5 g/kg bei Schweinen waren nicht letal.

**Anwendung beim Menschen:** Es liegen nur wenige Daten zur Überdosierung vor. (z. B. versuchter Suizid mit hohen 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 pro Tag 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: A07E C02

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

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

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kommt es zu verstärkter Leukozyten-Migration, abnormaler Cytokinproduktion, vermehrter Produktion von Arachidonsäuremetaboliten, speziell Leukotrien B<sub>4</sub> 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, Verminderung der Cytokin- und Leukotrien-Produktion und Abfangen der freien Radikale. Dagegen ist der Wirkmechanismus von Mesalazin noch nicht bekannt.

Das Risiko eines kolorektalen Karzinoms (CRC) ist bei Colitis-ulcerosa-Patienten leicht erhöht.

In experimentellen Modellen und in Biopsien von Colitis-ulcerosa-Patienten wurde gezeigt, dass Mesalazin sowohl die entzündungsabhängigen als auch die entzündungsunabhängigen Signalwege herunterreguliert, die an der Entwicklung des Colitis-ulcerosa-assoziierten kolorektalen Karzinoms beteiligt sind. Diese Beobachtungen zeigen die Bedeutung von Mesalazin in der Prävention des Colitis-ulcerosa-assoziierten kolorektalen Karzinoms. Klinische Daten aus Metaanalysen zu Patientenkollektiven sowohl aus tertiären wie auch aus nichttertiären Zentren sind nicht eindeutig bezüglich des präventiven Nutzens von Mesalazin in der Karzinogenese bei Colitis ulcerosa.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Charakteristika der Wirksubstanz:

PENTASA Retardgranulat besteht aus mit Ethylcellulose beschichteten Mikrogranula aus Mesalazin. Die Slow-Release-Formulierung ermöglicht eine kontinuierliche Freigabe des Wirkstoffes im gesamten Magen-Darm-Trakt unter allen pH-Bedingungen. Die Mikrogranula erreichen – unabhängig von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme – das Duodenum innerhalb einer Stunde nach Verabreichung. Die Passagezeit durch den Dünndarm beträgt bei gesunden Probanden durchschnittlich etwa 3–4 Stunden.

Metabolismus: Mesalazin wird sowohl präsystemisch durch die Intestinalmucosa als auch systemspezifisch in der Leber 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.

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

Resorption: Es werden 30–50 % der oralen Dosis hauptsächlich im Dünndarm resorbiert. 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 Absorption.

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

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 mit dem Urin (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 bei akuter Darmentzündung nur leicht beeinflusst. Bei Patienten mit beschleunigtem Intestinaltransport wurde eine Reduktion der systemischen Resorption auf 20–25 % der täglichen Dosis beobachtet. Entsprechend kam es zu einer vermehrten Ausscheidung im Stuhl.

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

Definitive Nephrotoxizität sowie mögliche gastrointestinale Toxizität wurde bei allen untersuchten Spezies gezeigt. Nachgewiesen wurde die Nephrotoxizität bei Dosie-

rungen, die um den Faktor 5–10 höher lagen als die beim Menschen.

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

Ethylcellulose, Povidon

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Öffnen des Beutels sollte das Granulat sofort verwendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisbehältnis aus Aluminiumfolie

Packungsgrößen:

PENTASA Sachet 1000 mg Retardgranulat:

1 × 50 Beutel

2 × 50 oder 1 × 100 Beutel

3 × 50 oder 1 × 150 Beutel

PENTASA Xtend 2 g Retardgranulat:

1 × 60 Beutel

1 × 120 Beutel

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

FERRING GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

#### **Mitvertreiber**

FERRING Arzneimittel GmbH

Fabrikstraße 7

D-24103 Kiel

Tel.: 0431/5852-0

Fax: 0431/5852-74

## 8. Zulassungsnummer

PENTASA Sachet 1000 mg Retardgranulat:  
44367.00.00

PENTASA Xtend 2 g Retardgranulat:  
67611.00.00

**PENTASA Sachet 1000 mg Retardgranulat**  
**PENTASA Xtend 2 g Retardgranulat****FERRING**

ARZNEIMITTEL

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

PENTASA Sachet 1000 mg Retardgranulat:  
01. Februar 1999/07. Februar 2008  
PENTASA Xtend 2 g Retardgranulat:  
09. Oktober 2007/03. August 2011

**10. Stand der Information**

März 2015

**11. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt