

1. Bezeichnung des Arzneimittels

PENTASA 500 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 500 mg Mesalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Hellgraue bis hellbraune, gefleckte, runde Tablette mit Bruchrille.

Prägung: PENTASA auf einer Seite, 500 mg auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Akutbehandlung der Colitis ulcerosa sowie Behandlung zur Vermeidung eines Rezidivs.
- Behandlung zur symptomatischen Besserung bei aktivem Morbus Crohn.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Colitis ulcerosa:**Erwachsene:**

Akuttherapie: Individuelle Dosierung bis zu 4 g Mesalazin pro Tag, aufgeteilt in 2 Einzeldosen, d.h. 2-mal täglich bis zu 4 PENTASA 500 mg Retardtabletten.

Erhaltungstherapie: Empfohlene Dosierung 1,5 g Mesalazin pro Tag, aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen, z.B. 3-mal täglich 1 PENTASA 500 mg Retardtablette.

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 1,5 g/Tag nicht überschreiten (empfohlene Erwachsenenendosis).

Morbus Crohn:**Erwachsene:**

Akuttherapie: bis zu 4 g Mesalazin pro Tag, aufgeteilt in 2–3 Einzelgaben, z.B. 2-mal täglich je 2–4 PENTASA 500 mg Retardtabletten oder 3-mal täglich je 2–3 Retardtabletten (30–50 mg/kg Körpergewicht/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.

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

Retardtabletten unzerkaut, vorzugsweise zwischen den Mahlzeiten, mit reichlich Flüssigkeit einnehmen oder in Wasser bzw. Fruchtsaft geben, umrühren und trinken.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung. PENTASA 500 mg Retardtabletten sind zur Langzeitanwendung geeignet.

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). Die Behandlung mit PENTASA 500 mg Retardtabletten sollte bei diesen Patienten nur unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. 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 Be-

handlung 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

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 500 mg Retardtabletten 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 direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, embryo-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

PENTASA 500 mg Retardtabletten

FERRING

ARZNEIMITTEL

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.

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

Siehe Tabelle auf Seite 3

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

anzuzeigen.

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 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, 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 Eigenschaften des Wirkstoffs:

Die therapeutische Wirksamkeit von Mesalazin ist höchstwahrscheinlich auf den lokalen Kontakt des Wirkstoffs mit dem erkrank-

ten Bereich der Intestinalmucosa zurückzuführen.

PENTASA Retardtabletten bestehen aus Mesalazin Microgranula, die mit Ethylcellulose gecoatet sind. Nach der Einnahme und dem Zerfall der Tabletten wird das Mesalazin im Gastrointestinal-Trakt bei jedem pH-Wert im Darm kontinuierlich aus den einzelnen Microgranula freigesetzt.

Die Microgranula erreichen das Duodenum innerhalb einer Stunde nach Einnahme, unabhängig von zusätzlicher Nahrungsaufnahme. Die Passagezeit durch den Dünndarm beträgt bei gesunden Probanden durchschnittlich etwa 3–4 Stunden.

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

PENTASA 500 mg Retardtabletten

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 Lungenkrankung, 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 Knochenerkrankungen			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.

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.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit oral verabreichtem Mesalazin zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen

PENTASA 500 mg Retardtabletten

FERRING

ARZNEIMITTEL

in Bezug auf Fertilität, Schwangerschaft, embryo-fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K30, Ethylcellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Talkum, Mikrokristalline Cellulose

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 100 Retardtabletten mit Bruchrille
OP mit 300 Retardtabletten mit Bruchrille

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

16944.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

07.01.1993/06.02.2008

10. Stand der Information

Oktober 2014

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

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt