1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pentasa 500 mg tabletten met verlengde afgifte
Pentasa 1 g tabletten met verlengde afgifte
Pentasa Sachet 1 g granulaat met verlengde afgifte
Pentasa Sachet 2 g granulaat met verlengde afgifte
Pentasa Sachet 4 g granulaat met verlengde afgifte
Pentasa 1 g zetpillen
Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: mesalazine.

Pentasa 500 mg tabletten met verlengde afgifte
1 tablet bevat 500 mg mesalazine.

Pentasa 1 g tabletten met verlengde afgifte
1 tablet bevat 1 g mesalazine.

Pentasa Sachet 1 g, 2 g en 4 g granulaat met verlengde afgifte
1 zakje bevat respectievelijk 1 g, 2 g en 4 g mesalazine.

Pentasa 1 g zetpillen
1 zetpil bevat 1 g mesalazine.

Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik
100 ml suspensie voor rectaal gebruik bevat 1 g mesalazine (1 g/100 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pentasa 500 mg en 1 g tabletten met verlengde afgifte
Tabletten met verlengde afgifte

Pentasa Sachet 1 g, 2 g en 4 g granulaat met verlengde afgifte
Granulaat met verlengde afgifte

Pentasa 1 g zetpillen
Zetpillen

Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik
Suspensie voor rectaal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tabletten en granulaat met verlengde afgifte
Symptomatische behandeling van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn ongeacht de lokalisatie, d.w.z. ook indien gelokaliseerd in het duodenum en jejunum. Preventie van recidieven bij colitis ulcerosa in remissie.

For Internal Use -
Internal

Zetpillen
Proctitis ulcerosa.

Suspensie voor rectaal gebruik
Behandeling van lichte tot matige ulceratieve proctosigmoïditis en linkszijdige colitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabletten en granulaat[1] met verlengde afgifte, voor orale toediening

Volwassenen en adolescenten

Aanvalsbehandeling:	- colitis ulcerosa: 2 tot 4 g per dag. - ziekte van Crohn: 4 g per dag.
Onderhoudsbehandeling:	colitis ulcerosa: 1,5 tot 2 g per dag.

Pediatrische patiënten

Er zijn slechts beperkte gegevens over het effect bij kinderen (leeftijd 6 – 18 jaar).

Kinderen van 6 jaar en ouder

Aanvalsbehandeling:
- colitis ulcerosa en ziekte van Crohn: Individueel te bepalen, starten met 30 – 50 mg/kg/dag in verschillende doses. Maximale dosis: 75 mg/kg/dag in verschillende doses. De totale dosis mag niet 4 g/dag (maximale dosis voor volwassenen) overschrijden.

Onderhoudsbehandeling:
- colitis ulcerosa: Individueel te bepalen, starten met 15 – 30 mg/kg/dag in verschillende doses. De totale dosis mag niet 2 g/dag (aanbevolen dosis voor volwassenen) overschrijden.

In het algemeen wordt er aanbevolen dat de helft van de dosis voor volwassenen mag worden gegeven aan kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg en de normale dosis voor volwassenen aan kinderen boven 40 kg.

Zetpillen

Volwassenen en adolescenten

1 zetpil per dag.

Pediatrische patiënten

Er is weinig ervaring en er zijn slechts beperkte gegevens over het effect bij kinderen.

Suspensie voor rectaal gebruik

De dosering dient aangepast te worden aan de leeftijd en de ernst van de ziekte. In het algemeen wordt aanbevolen:

Volwassenen en adolescenten

1 g/100 ml/dag.

[1] De dosering geldt voor zowel tabletten als granulaat.

For Internal Use -
Internal

Pediatrische patiënten

Er is weinig ervaring en er zijn slechts beperkte gegevens over het effect bij kinderen.

Wijze van toediening

Tabletten

De tabletten doorslikken met water of een andere drank.
De tabletten mogen gebroken worden om het doorslikken te vergemakkelijken.

Granulaat (Pentasa Sachet)

Het granulaat wordt achteraan op de tong gestrooid en doorgeslikt met water of een andere drank. Het granulaat kan ook met wat yoghurt[2] of water worden gemengd en onmiddellijk worden ingenomen zonder op het granulaat te kauwen.

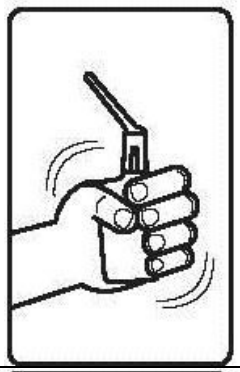
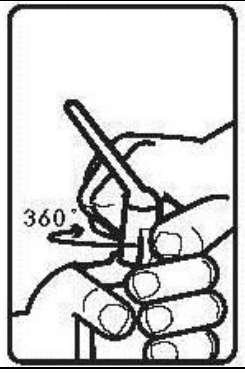
Uit praktische overwegingen worden de tabletten en het granulaat vóór inname het best niet in een drank opgelost.
De tabletten en het granulaat mogen niet gekauwd worden.
Bij maagklachten kunnen de tabletten of het granulaat tijdens of vlak na de maaltijd worden ingenomen.

Zetpillen

Het wordt aanbevolen om vóór toediening eerst naar het toilet te gaan.

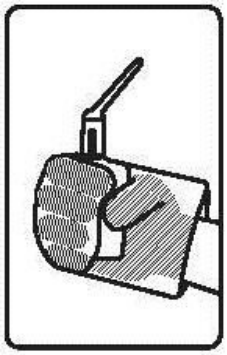
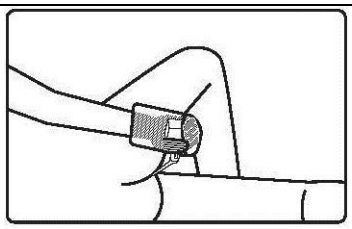
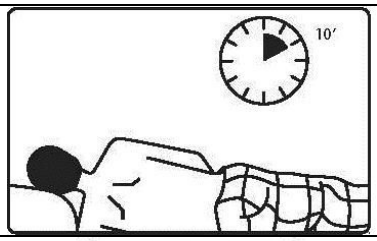
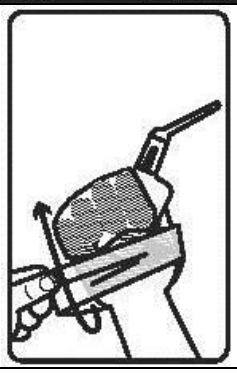
Suspensie voor rectaal gebruik

De suspensie wordt toegediend in liggende toestand, iedere avond vóór het slapengaan, gedurende minimaal twee weken. De maximale duur van de behandeling wordt aangepast volgens de evolutie van de ziekte. Het is aan te raden de suspensie gedurende minimaal 10 minuten op te houden in het rectum terwijl u blijft liggen.

1.	Neem onmiddellijk vóór gebruik het flesje met de suspensie voor rectaal gebruik uit de aluminiumfolieverpakking en schud het goed.	
2.	Om de verzegeling te verbreken, draai het uiteinde van het flesje eenmaal volledig rond (na het draaien moet het uiteinde zich in dezelfde positie bevinden als vóór het draaien).	

[2] Zonder dat de coating al vóór inname oplost.

For Internal Use -
Internal

3.	Steek uw hand in een van de plastic wegwerpzakjes die meegeleverd zijn in de verpakking.	
4.	Houd het flesje zoals wordt getoond op de afbeelding.	
5.	Om de suspensie voor rectaal gebruik toe te dienen, ga liggen op uw linkerzijde met uw linkerbeen gestrekt en uw rechterbeen naar voren gebogen om het evenwicht te bewaren. Breng het uiteinde van het flesje voorzichtig via de anus in. Oefen voldoende en constante druk uit met uw hand terwijl u de inhoud van het flesje toedient. De inhoud van het flesje moet binnen maximaal 30 – 40 seconden toegediend zijn.	
6.	Zodra het flesje leeg is, trek het uiteinde van het flesje uit de anus terwijl u blijft drukken op het flesje.	
7.	De suspensie moet worden opgehouden in de darm. Blijf ontspannen liggen in dezelfde houding als tijdens de toediening, gedurende 5 – 10 minuten of totdat de drang om de suspensie uit te stoten, verdwenen is.	
8.	Trek het plastic wegwerpzakje over het lege flesje. Gooi het weg en was uw handen.	

Opmerking: Wanneer u een beetje knoeit met de vloeistof, kunnen er bruine vlekken in beddengoed of kleding ontstaan die nog moeilijk te verwijderen zijn. Indien dit gebeurt, laat het bevlekte goed dan onmiddellijk weken. Gebruik bij voorkeur oud goed of ga vóór toediening eerst op een absorberende doek liggen.

4.3 Contra-indicaties

For Internal Use -
Internal

Overgevoeligheid voor mesalazine, voor salicylzuurderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Ernstige lever- of nierfunctiestoornissen.

Enkel voor de tabletten en het granulaat
Maag- of duodenumulcera.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De meeste patiënten die intolerant of overgevoelig zijn voor sulfasalazine, kunnen Pentasa innemen zonder risico op gelijkaardige reacties. Voorzichtigheid is echter geboden bij de behandeling van patiënten met een abnormale tendens tot bloedingen en bij patiënten die overgevoelig zijn voor sulfasalazine (risico op allergie voor salicylzuurderivaten). In geval van acute intolerantiereacties zoals buikkrampen, acute buikpijn, koorts, ernstige hoofdpijn en huiduitslag moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt.
Ernstige bijwerkingen van de huid
Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld in verband met de behandeling met mesalazine.
De behandeling met mesalazine moet worden gestaakt bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis. De leverfunctieparameters zoals ALT of AST moeten geëvalueerd worden vóór en tijdens de behandeling, volgens het oordeel van de behandelend arts.

Nierfunctiestoornis
Het geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis. De nierfunctie moet regelmatig worden gecontroleerd (bijvoorbeeld serumcreatinine), in het bijzonder in de beginfase van de behandeling. De urinaire functie (urinestrips) moet bepaald worden vóór en tijdens de behandeling, volgens het oordeel van de behandelend arts. Mesalazinegeïnduceerde nefrotoxiciteit moet worden vermoed bij patiënten die een nierfunctiestoornis ontwikkelen tijdens de behandeling. De behandeling met mesalazine moet onmiddellijk worden gestaakt als de nierfunctie verslechtert. Bij chronische behandeling met geneesmiddelen op basis van 5-aminosalicylzuur (mesalazine) dient het serumcreatinine te worden bepaald vóór het starten van de behandeling en gedurende de behandeling (bijvoorbeeld om de drie maanden). Bij stijging van het serumcreatinine dient men de mogelijkheid van nierbeschadiging door mesalazine te overwegen. In geval van gelijktijdig gebruik van andere gekende nefrotoxische geneesmiddelen zoals NSAID's en azathioprine moet de frequentie van de controles van de nierfunctie worden verhoogd.

Patiënten met een longaandoening, in het bijzonder astma, moeten zeer zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

Zelden zijn mesalazinegeïnduceerde cardiale overgevoeligheidsreacties (myocarditis en pericarditis) gerapporteerd. Ernstige afwijkingen in het bloedbeeld zijn zeer zelden gerapporteerd met mesalazine. Het wordt aanbevolen om het bloedbeeld te controleren vóór en tijdens de behandeling, volgens het oordeel van de behandelend arts. Zoals vermeld in rubriek 4.5 (interacties), kan de gelijktijdige behandeling met mesalazine het risico verhogen op afwijkingen in het bloedbeeld bij patiënten die azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine krijgen. Indien deze bijwerkingen vermoed werden of aangetoond zijn, dient de behandeling gestaakt te worden.

Bij gebruik van mesalazine zijn gevallen van nefrolithiase gemeld, inclusief stenen met een mesalazinegehalte van 100%. Er wordt aangeraden om tijdens de behandeling voor voldoende vochtinname te zorgen.

For Internal Use -
Internal

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

Mesalazine kan een roodbruine verkleuring van de urine veroorzaken na contact met natriumhypochloriet bevattend bleekmiddel (bijv. in toiletten die worden gereinigd met natriumhypochloriet in bepaalde bleekmiddelen).

Idiopathische intracraniële hypertensie
Idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld bij patiënten die mesalazine kregen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniële hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visuele stoornissen of tinnitus. Als idiopathische intracraniële hypertensie optreedt, moet stopzetting van mesalazine worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het toedienen van corticosteroïden is geen belemmering om te starten met een behandeling met mesalazine. Toch kan theoretisch mesalazine de bijwerkingen van glucocorticoïden op de maag verergeren.
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 ten volle bewezen. Regelmatige controle van de witte bloedcellen is aanbevolen en het doseringsschema van thiopurines moet overeenkomstig worden aangepast.
Er zijn geen gegevens bekend over een mogelijke interactie tussen Pentasa en andere geneesmiddelen zoals sulfonylureumderivaten, coumarine, methotrexaat, probenecide, rifampicine, furosemide, spironolacton, sulfinpyrazon en glucocorticoïden. Mesalazine kan de werking van hypoglykemiërende sulfamiden versterken.

Er zijn zwakke aanwijzingen dat mesalazine het anticoagulerend effect van warfarine kan verminderen. Over andere orale anticoagulantia zijn er echter geen gegevens bekend betreffende een mogelijke interactie met Pentasa.

Gelijktijdig gebruik van mesalazine met andere nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld NSAID's, azathioprine of intraveneuze immunoglobulines) kan het risico op nefrotoxische bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Pentasa moet met voorzichtigheid worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij het geven van borstvoeding, en alleen als de arts van oordeel is dat de mogelijke voordelen opwegen tegenover de eventuele gevaren. De onderliggende aandoening zelf (inflammatoire darmaandoening of IBD) kan de risico's voor de uitkomst van de zwangerschap verhogen.

Zwangerschap

Het is bekend dat mesalazine de placentabarrière passeert en zijn concentratie in navelstrengplasma lager is dan de concentratie in maternaal plasma. De metaboliet acetylmesalazine wordt in vergelijkbare concentraties teruggevonden in navelstrengplasma en maternaal plasma. De resultaten van dieronderzoek naar oraal toegediende mesalazine duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten (zie rubriek 5.3). Er bestaan geen relevante en goed gecontroleerde studies over het gebruik van Pentasa bij zwangere vrouwen. De beperkte gepubliceerde gegevens over het gebruik van mesalazine bij de mens tonen geen stijging aan in het algemene percentage aangeboren misvormingen. Sommige gegevens wijzen op een verhoogd aantal vroeggeboorten, doodgeboorten en gevallen van laag geboortegewicht. Deze ongunstige uitkomsten van de zwangerschap worden echter ook

For Internal Use -
Internal

geassocieerd met een actieve inflammatoire darmaandoening. Bloedaandoeningen (pancytopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie) werden gerapporteerd bij pasgeborenen van moeders die met Pentasa behandeld werden. Voorzichtigheid met mesalazine is geboden gedurende de zwangerschap, vooral gedurende het laatste trimester (risico op bloedingen).

Eén geval van een nierfunctiestoornis werd gemeld bij een pasgeborene van wie de moeder langdurig een hoge dosis mesalazine (2 – 4 g, oraal) had gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Mesalazine wordt in de moedermelk uitgescheiden. De concentratie van mesalazine in moedermelk is lager dan in maternaal bloed, terwijl de metaboliet acetylmesalazine in gelijke of hogere concentraties voorkomt. Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van oraal toegediende mesalazine bij vrouwen die borstvoeding geven. Er werden geen gecontroleerde studies met Pentasa uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding gaven. Overgevoeligheidsreacties bij de zuigeling, zoals diarree, kunnen niet worden uitgesloten. Als de zuigeling diarree krijgt, moet de borstvoeding worden gestopt.

Vruchtbaarheid

Gegevens van dieronderzoek met mesalazine tonen geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aan.

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

Het is onwaarschijnlijk dat behandeling met Pentasa de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:
De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische studies zijn waargenomen, zijn diarree, misselijkheid, buikpijn, hoofdpijn, braken en huiduitslag. Overgevoeligheidsreacties en geneesmiddelenkoorts kunnen af en toe voorkomen. Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid gemeld in verband met de behandeling met mesalazine, zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4).
Na rectale toediening kunnen lokale reacties optreden zoals pruritis, rectaal ongemak en urgentieplassen.

For Internal Use -
Internal

Frequentie van bijwerkingen gebaseerd op klinische studies en rapporten van postmarketingsurveillance

Orgaanklasse volgens MedDRA	**vaak** (≥ 1/100, < 1/10)	**zelden** (≥ 1/10 000, < 1/1000)	**zeer zelden** (< 1/10 000)	**niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			afwijkingen in de bloedtelling (anemie, aplastische anemie, agranulocytose, neutropenie, leukopenie (inclusief granulocytopenie), pancytopenie, trombocytopenie en eosinofilie (als deel van een allergische reactie))	
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheidsreactie inclusief anafylactische reactie	
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid	perifere neuropathie	idiopathische intracraniële hypertensie (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen		myocarditis* en pericarditis*		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			allergische en fibrotische longreacties (inclusief dyspneu, hoesten, bronchospasme, allergische alveolitis, pulmonale eosinofilie, interstitiële longaandoening, longinfiltratie, pneumonitis)	
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree, buikpijn, misselijkheid, braken, verlies van eetlust, winderigheid	verhoogde amylase, acute pancreatitis*	pancolitis	
Lever- en galaandoeningen			verhoging in transaminasen, verhoging in cholestaseparameters (bv. alkalische fosfatase, gamma-glutamyltransferase en bilirubine), hepatotoxiciteit (inclusief hepatitis*, cholestatische hepatitis, cirrose, leverfalen)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	huiduitslag (inclusief urticaria, erytheem)	fotosensitiviteit**	reversibele alopecia, allergische dermatitis, erythema multiforme	Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-			myalgie, artralgie, lupus erythematosusachtig	

For Internal Use - Internal

Orgaanklasse volgens MedDRA	**vaak** (≥ 1/100, < 1/10)	**zelden** (≥ 1/10 000, < 1/1000)	**zeer zelden** (< 1/10 000)	**niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
aandoeningen			syndroom (systemische lupus erythematosus)	
Nier- en urineweg-aandoeningen			nierfunctiestoornis (inclusief acute en chronische interstitiële nefritis*, nefrotisch syndroom, nierinsufficiëntie)	nefrolithiase***, verkleuring van de urine***
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen			oligospermie (reversibel)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	alleen met de suspensie voor rectaal gebruik: anaal ongemak en irritatie op de plaats van applicatie, pruritis (anaal) en rectale tenesmus		geneesmiddelenkoorts	

* Het mechanisme van mesalazinegeïnduceerde myocarditis en pericarditis, pancreatitis, nefritis en hepatitis is onbekend, maar kan een allergische oorzaak hebben.
** Fotosensitiviteit: Bij patiënten met reeds bestaande huidaandoeningen zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem worden ernstigere reacties gemeld.
*** Zie rubriek 4.4. voor meer informatie.

Het is belangrijk te weten dat verscheidene van bovengenoemde stoornissen ook door de inflammatoire darmaandoening kunnen veroorzaakt worden.

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:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (www.fagg.be)
Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Acuut bij dieren

Enkelvoudige orale doses mesalazine tot 5 g/kg bij varkens of één intraveneuze dosis mesalazine van 920 mg/kg bij ratten waren niet dodelijk.

Ervaring bij de mens

De klinische ervaring met een overdosering met Pentasa is beperkt, maar er zijn geen aanwijzingen van nefro- of hepatotoxiciteit. Maar omdat Pentasa een aminosalicylaat is, kunnen symptomen optreden van salicylaattoxiciteit, zoals verstoring van het zuur-base-evenwicht, hyperventilatie, longoedeem, braken, dehydratie en hypoglykemie. De symptomen bij een overdosering van salicylaat zijn uitvoerig beschreven in de literatuur.

For Internal Use - Internal

Er werden gevallen gerapporteerd waarbij patiënten dagelijkse doses van 8 gram gedurende één maand innamen zonder dat er bijwerkingen optraden.

Er bestaat geen specifiek antidotum en de behandeling van overdosering is ondersteunend en symptomatisch. De behandeling in het ziekenhuis omvat een nauwgezette monitoring van de nierfunctie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire darmmiddelen.
ATC-code: A07EC02.

Werkingsmechanisme

Het is vastgesteld dat mesalazine (5-aminosalicylzuur of 5-ASA) de werkzame stof is van salazosulfapyridine (SASP), dat wordt gebruikt bij de behandeling van colitis ulcerosa, proctosigmoïditis, proctitis en de ziekte van Crohn. Het exacte mechanisme van de ontstekingsremmende werking van 5-ASA is nog niet bekend. De farmacologische effecten van 5-ASA (inhibitie van de productie van leukotriënen, prostaglandines en cytokines, en binding van oxides en vrije radicalen) wijzen op een remmende werking op de migratie en effecten van leukocyten in het ontstoken darmweefsel. Informatie suggereert dat de ernst van een darmontsteking bij patiënten met ulceratieve colitis die behandeld worden met mesalazine, omgekeerd evenredig is aan de mucosale mesalazineconcentraties.

Een verhoogde leukocytenmigratie, een abnormale cytokineproductie, een verhoogde productie van arachidonzuurmetabolieten, met name leukotrieen B4, en een verhoogde vorming van vrije radicalen in het ontstoken darmweefsel zijn alle aanwezig bij patiënten met een inflammatoire darmaandoening. Het werkingsmechanisme van mesalazine is nog niet volledig doorgrond, maar impliceert alvast een aantal mechanismen zoals de activering van peroxysoomproliferatorgeactiveerde receptoren van het type γ (PPAR-γ) en de inhibitie van de nucleaire factor kappa B (NF-κB) in het darmslijmvlies. Mesalazine beschikt over farmacologische in-vitro- en in-vivo-effecten die de chemotaxis van leukocyten afremmen, de productie van cytokine en leukotriënen verminderen en vrije radicalen capteren. Momenteel is het niet bekend welke van deze mechanismen een belangrijke rol spelen in de klinische werkzaamheid van mesalazine.

Therapeutische waarde

Uit klinische resultaten blijkt dat de therapeutische waarde van mesalazine na zowel orale als rectale toediening eerder te wijten is aan een lokaal ontstekingsremmend effect op de darmwand dan aan een systemisch effect. Pentasa geeft na orale toediening zijn werkzame stof reeds vanaf het begin van de dunne darm af, een belangrijk gegeven in de behandeling van de ziekte van Crohn met multipele darmlesies. Vanwege het specifieke afgifteprofiel (door het volledige darmkanaal) heeft Pentasa immers ook een potentieel maar theoretisch therapeutisch effect bij de ziekte van Crohn die (onder meer) in het duodenum en jejunum gelokaliseerd is.

Alleen van toepassing op formuleringen voor oraal gebruik

Het risico op colorectale kanker (CRC) is licht verhoogd bij colitis ulcerosa. De waargenomen effecten van mesalazine in diermodellen en biopsieën van patiënten ondersteunen de rol van mesalazine bij de preventie van colitisgeassocieerde CRC, door middel van downregulatie van inflammatieafhankelijke en niet-inflammatieafhankelijke signaalpathways die betrokken zijn bij de ontwikkeling van colitisgeassocieerde CRC. De gegevens van meta-analyses, die populaties van verwezen en niet-verwezen patiënten omvatten, bieden echter tegenstrijdige klinische gegevens over

For Internal Use -
Internal

het voordeel van mesalazine op het vlak van het risico van carcinogenese geassocieerd met colitis ulcerosa.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van de werkzame stof

Dispositie en lokale beschikbaarheid

De therapeutische activiteit van mesalazine is waarschijnlijk afhankelijk van een lokaal contact tussen het geneesmiddel en de aangetaste delen van het darmslijmvlies.

Pentasa Sachet 1 g en 2 g en 4 g granulaat met verlengde afgifte en Pentasa 500 mg en 1 g tabletten met verlengde afgifte bestaan uit microgranulaat van mesalazine dat bedekt is met een halfdoorlaatbare coating van ethylcellulose. Na toediening desintegreert de tablet tot met een coating bedekt microgranulaat en komt het binnen een uur na toediening terecht in het duodenum, ongeacht een gelijktijdige voedselinname, vertraagde maaglediging, diarree of gelijktijdig gebruik van H_2-antagonisten. Mesalazine wordt vanuit het met een coating bedekte microgranulaat traag en continu vrijgegeven in het hele maag-darmkanaal, ongeacht de pH in de darmen. Het microgranulaat verplaatst zich als een vloeistof door het maag-darmkanaal, wat belangrijk is bij darmvernauwingen. Gemiddeld duurt de dunnedarmtransit bij gezonde vrijwilligers ongeveer drie tot vier uur.

Vanuit het darmlumen wordt mesalazine opgenomen in het darmslijmvlies. Orale inname van Pentasa 500 mg tabletten met verlengde afgifte geeft een gemiddelde intramucosale mesalazineconcentratie van 25,7 ± 2,2 mcg/kg (nat gewicht), gemeten in een steady-statetoestand ter hoogte van het terminale ileum en in het colon. De interindividuele verschillen zijn hierbij lager dan na toediening van maagsapresistente mesalazinetabletten. Een andere – weliswaar indirecte – maatstaf voor de lokale werking van mesalazine is de acetylmesalazineconcentratie in het darmlumen. Deze concentratie weerspiegelt de hoeveelheid mesalazine die na opname in het darmslijmvlies zijn ontstekingsremmende effect uitgeoefend heeft en vervolgens na acetylering opnieuw in het darmlumen terechtgekomen is via terugdiffusie. Uit metingen van intraluminale acetylmesalazineconcentraties blijkt dat Pentasa al vanaf het duodenum zijn werking uitoefent. Metingen tonen aan dat 20 tot 22% van de orale dosis al beschikbaar is als mesalazine/acetylmesalazine ter hoogte van het duodenum en jejunum, nog vóór doorstroming naar het ileum. Metingen van intraluminale mesalazineconcentraties in de dunne darm wijzen erop dat ongeveer 82% van de ingenomen dosis mesalazine in het colon terechtkomt, waarvan ongeveer 75% in onopgeloste vorm en 7% in opgeloste vorm. Hoewel een groot gedeelte van de orale dosis mesalazine beschikbaar is ter hoogte van het colon, wordt al 18% vrijgesteld en/of gemetaboliseerd in het lumen van de dunne darm (duodenum, jejunum en ileum).

Pentasa 1 g zetpillen en Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik zijn ontworpen om hoge mesalazineconcentraties af te zetten in het distale gedeelte van het darmkanaal en te zorgen voor een lage systemische absorptie. De verspreiding van de zetpil beperkt zich tot het rectum, terwijl de suspensie voor rectaal gebruik zich verspreidt over het rectum, het sigmoïd en het colon descendens.

Absorptie

Het absorptiepatroon vertoont een grote interindividuele variatie.

Op grond van gegevens over de urinaire recuperatie bij gezonde vrijwilligers kan de biologische beschikbaarheid van Pentasa na orale toediening worden geschat op ongeveer 30%. De maximale plasmaconcentraties worden één tot zes uur na toediening bereikt. Een doseringsschema van 1 x 4 g mesalazine per dag en van 2 x 2 g mesalazine per dag leidt tot een vergelijkbare systemische blootstelling (AUC) gedurende 24 uur en wijst op een continue afgifte van mesalazine uit de formulering tijdens de behandelingsperiode. Na orale toediening wordt een steady-statetoestand bereikt na een behandeling van vijf dagen.

For Internal Use -
Internal

	Enkelvoudige dosis		Steady-state	
	C_{max} (ng/ml)	**AUC 0-24 (h·ng/ml)**	**C_{max} (ng/ml)**	**AUC 0-24 (h·ng/ml)**
Mesalazine				
2 g BID	5103,51	36.456	6803,70	57.519
4 g OD	8561,36	35.657	9742,51	50.742

Moleculair gewicht van mesalazine: 153,13 g/mol; acetylmesalazine: 195,17 g/mol.

De transit en afgifte van mesalazine na orale toediening zijn niet afhankelijk van een gelijktijdige voedselinname, maar de systemische blootstelling kan wel toegenomen zijn.

De absorptie na rectale toediening is laag en wordt bepaald door de dosis, de formulering en de mate van spreiding. Op grond van de urinaire recuperatie bij gezonde vrijwilligers in een steady-statetoestand die een dagelijkse dosis van 2 g (2 x 1 g) toegediend kregen, wordt ongeveer 10% van de dosis geabsorbeerd na toediening van een zetpil, terwijl ongeveer 15 tot 20% geabsorbeerd wordt na toediening van een suspensie voor rectaal gebruik.

Distributie

De eiwitbinding van mesalazine is ongeveer 50% en die van acetylmesalazine ongeveer 80%.

Biotransformatie

Mesalazine wordt zowel presystemisch door het darmslijmvlies als systemisch in de lever gemetaboliseerd tot N-acetylmesalazine (acetylmesalazine), hoofdzakelijk door NAT-1. Er vindt ook enige acetylering plaats in het darmlumen door de werking van colonbacteriën. Slechts een kleine hoeveelheid mesalazine wordt omgezet in andere metabolieten (door bijvoorbeeld hydroxylering). De acetylering blijkt onafhankelijk te zijn van het acetylatorfenotype van de patiënt.
De metabole verhouding tussen acetylmesalazine en mesalazine in plasma na orale toediening gaat van 3,5 tot 1,3 na een dagelijkse toediening van respectievelijk 3 x 500 mg en 3 x 2 g. Dat wijst erop dat een dosisafhankelijke acetylering verzadigd kan raken.

Eliminatie

Gezien de onafgebroken afgifte van mesalazine uit Pentasa in het hele maag-darmkanaal kan de eliminatiehalfwaardetijd niet worden bepaald na orale toediening. Zodra de formulering niet meer aanwezig is in het maag-darmkanaal, volgt de eliminatie echter de plasmahalfwaardetijd van oraal of intraveneus toegediende mesalazine zonder coating, wat ongeveer 40 minuten bedraagt, terwijl die van acetylmesalazine ongeveer 70 minuten is.
Na orale inname worden (onder steady-stateomstandigheden) beide stoffen uitgescheiden in de urine (ongeveer 20 tot 40% van de dosis, voornamelijk in de vorm van acetylmesalazine) en de feces (40 tot 60% van de dosis, waarvan 20 tot 40% als acetylmesalazine en 10 tot 30% als mesalazine). De urinaire excretie bestaat hoofdzakelijk uit acetylmesalazine.

Kenmerken bij patiënten

Pathofysiologische veranderingen zoals diarree en een verhoogde aciditeit in de darmen tijdens een actieve inflammatoire darmaandoening hebben slechts weinig invloed op de afgifte van mesalazine op het darmslijmvlies na orale toediening. Een urinaire excretie van 20 tot 25% van de dagelijkse dosis is waargenomen bij personen met een snellere darmtransit. Er is eveneens een overeenkomstige toename van de fecale excretie gezien.

De systemische blootstelling na toediening van Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik is significant lager bij patiënten met een actieve colitis ulcerosa dan bij patiënten in remissie.

For Internal Use -
Internal

Bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis kunnen de daaruit voortvloeiende daling van de eliminatiesnelheid en verhoogde systemische plasmaconcentraties van mesalazine en acetylmesalazine zorgen voor een hoger risico op nefrotoxische bijwerkingen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nefrotoxische effecten werden aangetoond bij alle geteste species. De doses gebruikt bij de rat en de aap en de plasmaconcentraties bij NOAEL's (*No Observed Adverse Effect Levels*) overschrijden met een factor 2 tot 7,2 de doses en plasmaconcentraties die gebruikt worden bij de mens. In het algemeen waren de toxische doses bij dieren vijf- tot tienmaal hoger dan de doses die gebruikt worden bij de mens.
Er is geen significante toxiciteit bij dieren waargenomen in het maag-darmkanaal, de lever of het hematopoëtisch systeem.

In-vitrotestsystemen en in-vivostudies toonden geen aanwijzingen van mutagene of clastogene effecten. Studies van het tumorigeen vermogen uitgevoerd bij de muis en de rat toonden geen aanwijzingen van een toename van de incidentie van tumoren gerelateerd aan de stof.

De resultaten van dieronderzoek naar oraal toegediende mesalazine duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid, zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Pentasa 500 mg en 1 g tabletten met verlengde afgifte
Povidone – ethylcellulose – magnesiumstearaat – talk – microkristallijne cellulose

Pentasa Sachet 1 g, 2 g en 4 g granulaat met verlengde afgifte
Ethylcellulose – povidone

Pentasa 1 g zetpillen
Povidone – magnesiumstearaat – polyethyleenglycol – talk

Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik
Dinatriumedeteaat – natriummetabisulfiet – natriumacetaat – geconcentreerd zoutzuur – water tot 100 ml

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Pentasa 500 mg en 1 g tabletten met verlengde afgifte: 3 jaar.
Pentasa Sachet 1 g, 2 g en 4 g granulaat met verlengde afgifte: 2 jaar.
Pentasa 1 g zetpillen: 3 jaar.
Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Pentasa 500 mg tabletten met verlengde afgifte en Pentasa 1 g zetpillen
Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik

For Internal Use -
Internal

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Pentasa 1 g tabletten met verlengde afgifte
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Pentasa Sachet 1 g, 2 g en 4 g granulaat met verlengde afgifte
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pentasa 500 mg tabletten met verlengde afgifte
Blisterverpakking (alu/alu) of glazen pot met 90, 100 of 300 tabletten.

Pentasa 1 g tabletten met verlengde afgifte
Blisterverpakking (alu/alu) met 60 tabletten.

Pentasa Sachet 1 g granulaat met verlengde afgifte
Verpakking met 50 of 150 zakjes (polyester/alu/LDPE).

Pentasa Sachet 2 g granulaat met verlengde afgifte
Verpakking met 60 of 120 zakjes (polyester/alu/LDPE).

Pentasa Sachet 4 g granulaat met verlengde afgifte
Verpakking met 20, 30, 50 of 100 zakjes (polyester/alu/LDPE).

Pentasa 1 g zetpillen
Blisterverpakking (alu/alu) met 14 of 28 zetpillen en 14 of 28 vingerbeschermers.

Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik
Verpakking met 7 kant-en-klare polyethyleen flesjes voorzien van een klep. Elk flesje is verpakt in een aluminiumzak gevuld met stikstof.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring N.V., The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

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

Pentasa 500 mg tabletten met verlengde afgifte (blisterverpakking):	BE156055
Pentasa 500 mg tabletten met verlengde afgifte (pot):	BE230991
Pentasa 1 g tabletten met verlengde afgifte:	BE477306
Pentasa Sachet 1 g granulaat met verlengde afgifte:	BE209772
Pentasa Sachet 2 g granulaat met verlengde afgifte:	BE343734

For Internal Use -
Internal

Pentasa Sachet 4 g granulaat met verlengde afgifte:	BE506604
Pentasa 1 g zetpillen:	BE164972
Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik:	BE150683

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

Pentasa 500 mg tabletten met verlengde afgifte (blisterverpakking):	20/11/1991 -
Pentasa 500 mg tabletten met verlengde afgifte (pot):	01/10/2001 -
Pentasa 1 g tabletten met verlengde afgifte:	01/09/2015 - 31/03/2020
Pentasa Sachet 1 g granulaat met verlengde afgifte:	28/02/2000 -
Pentasa Sachet 2 g granulaat met verlengde afgifte:	25/06/2009 - 05/01/2017
Pentasa Sachet 4 g granulaat met verlengde afgifte:	22/02/2017 -
Pentasa 1 g zetpillen:	21/01/1994 -
Pentasa 1 g/100 ml suspensie voor rectaal gebruik:	11/04/1990 -

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 06/2026

For Internal Use -
Internal