

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pentasa 500 mg, tabletten met verlengde afgifte
Pentasa 1 g, tabletten met verlengde afgifte
Pentasa Compact 1 g, granulaat met verlengde afgifte
Pentasa Compact 2 g, granulaat met verlengde afgifte
Pentasa Compact 4 g, granulaat met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pentasa 500 mg, tabletten met verlengde afgifte: 500 mg mesalazine
Pentasa 1g, tabletten met verlengde afgifte: 1000 mg mesalazine
Pentasa Compact 1 g, granulaat met verlengde afgifte: 1000 mg mesalazine
Pentasa Compact 2 g, granulaat met verlengde afgifte: 2000 mg mesalazine
Pentasa Compact 4 g, granulaat met verlengde afgifte: 4000 mg mesalazine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.
Granulaat met verlengde afgifte.

Pentasa 500 mg, tabletten met verlengde afgifte zijn witgrijze tot beige kleurige, iets gespikkelde ronde tabletten. De tabletten hebben aan 1 zijde een breukgleuf en de opdruk “500 mg”, aan de andere zijde alleen de opdruk “pentasa”. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Pentasa 1g, tabletten met verlengde afgifte zijn witgrijze tot beige kleurige, iets gespikkelde ovale tabletten. De tabletten hebben aan beide zijden de opdruk “pentasa”.

Pentasa Compact 1, 2 en 4 g, granulaat met verlengde afgifte bestaat uit witgrijze tot lichtbeige granules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ter behandeling van lichte tot matige vormen van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Volwassenen en oudere kinderen:

Colitis ulcerosa

Acute fase: individuele dosering tot maximaal 4 g per dag, als éénmaal daagse dosis of verdeeld over meerdere doses per dag, naar gelang het oordeel van de arts of voorkeur van de patiënt.

Onderhoudsbehandeling: individuele dosering, aanbevolen dosering is 2 g per dag

Ziekte van Crohn

Acute fase: individuele dosering, 2-4 g per dag verdeeld over meerdere doses

De dosering kan naar gelang het ziekteverloop geleidelijk verminderd worden tot 2 g per dag.

Pediatrische patiënten:

Er is slechts beperkte documentatie over een effect bij kinderen (leeftijd van 6-18 jaar).

Kinderen van 6 jaar en ouder:

Acute fase Individueel vast te stellen, beginnend met 30-50 mg/kg/dag verdeeld over verschillende doses. Maximale dosering: 75 mg/kg/dag verdeeld over verschillende doses. De totale dosering dient niet meer dan 4g/dag te bedragen (maximale dosering voor volwassenen).

Onderhoudsbehandeling Individueel vast te stellen, beginnend met 15-30 mg/kg/dag verdeeld over verschillende doses. De totale dosering dient niet meer dan 2g/dag te bedragen (aanbevolen dosering voor volwassenen).

Algemeen wordt aanbevolen de helft van de volwassen dosering te geven aan kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg en de normale volwassen dosering aan kinderen die meer dan 40 kg wegen.

Wijze van toediening

Pentasa kan met wat water of yoghurt ingenomen worden.

De tabletten en het granulaat mogen niet gekauwd worden.

Wanneer Pentasa tabletten of sachets niet op tijd zijn ingenomen, kunnen deze alsnog worden ingenomen, tenzij het tijd is voor de volgende inname.

Bij het optreden van bijwerkingen (zie sectie 4.8) kan het soms helpen om de tabletten of sachets op een ander tijdstip of gespreid over de dag in te nemen. Bij maagklachten kunnen de tabletten of de sachets tijdens of vlak na de maaltijd worden ingenomen.

Ook is het mogelijk de tabletten eerst te breken of in een glas of op een lepel water uiteen te laten vallen.

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.

Ernstige bijwerkingen van de huid

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals 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 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.

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.

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 geacetylerde 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. Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid gemeld in verband met de behandeling met mesalazine, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4).

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

MedDRA Orgaan klasse	vaak ($\geq 1/100$, <1/10)	Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Zeër zelden ($< 1/10.000$)	niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
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		
Ademhalingsstelsel-, 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, flatulentie	verhoogde amylase, acute pancreatitis	pancolitis	
Lever- en galaandoeningen			verhoogde leverenzymen*, cholestase parameters en bilirubine, hepatotoxiciteit (incl. hepatitis, cholestatistische hepatitis, cirrhose, leverfalen)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag* (inclusief urticaria, erythemateuze uitslag)	Fotosensitiviteit #	alopecia, geneesmiddel-exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme	Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			myalgie, artralgie	
Nier- en urineweg-aandoeningen			abnormale nierfunctie*, (inclusief acute en chronische interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, nierinsufficiëntie), verkleuring van de urine	nefrolithiase*
Voortplantingsstelsel-aandoeningen			oligospermie (reversibel)	

* zie rubriek 4.4 voor meer informatie

#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

Pentasa tabletten vallen na orale toediening in de maag uiteen in microgranules. Pentasa sachets bevatten microgranules. Deze geven afhankelijk van de zuurgraad geleidelijk mesalazine af, voornamelijk in de dunne en dikke darm (bij hogere pH snellere afgifte). De microgranules bereiken binnen een uur na toediening de twaalfvingerige darm, onafhankelijk van gelijktijdige voedselinname. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de gemiddelde passage door de dunne darm ongeveer 3-4 uur.

Absorptie

Uit urine data van gezonde vrijwilligers is gebleken dat ongeveer 30% van de oraal ingenomen dosis wordt geabsorbeerd. Maximale plasma-concentraties worden 1-6 uur na inname waargenomen. Een eenmaaldaagse dosering van mesalazine (1x 4g/dag) en een tweemaaldaagse dosering (2x2g/dag) resulteerde in een vergelijkbaar blootstelling (AUC) gedurende 24 uur en wijst op een continue vrijzetting van mesalazine uit de toedieningsvorm over de gehele behandelingsperiode. Na orale toediening wordt steady state na 5 dagen bereikt.

	Enkelvoudige dosise		Steady state	
	Cmax (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)	Cmax (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

Moleculgewicht van mesalazine: 153.13 g/mol; Ac-mesalazine: 195.17 g/mol

De darm passage en afgifte van mesalazine na orale toediening zijn onafhankelijk van de gelijktijdige inname van voedsel, terwijl de systemische blootstelling verhoogd kan zijn.

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.

Na orale toediening van dagdoseringen van 3x 500 mg respectievelijk 3x 2 g bedraagt de verhouding acetyl-mesalazine / mesalazine in plasma 3,5 tot 1,3. Dit suggereert een dosis-afhankelijke acetylering die tevens onderhevig is aan verzadiging.

Eliminatie

Gezien de continue vrijzetting van mesalazine uit Pentasa door het hele gastro-intestinale stelsel, kan de eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening niet worden bepaald. De plasmahalfwaardetijd van intraveneus toegediend mesalazine of oraal toegediend ongecoate mesalazine is ongeveer 40 minuten en van acetyl-mesalazine ongeveer 70 minuten.

Patiënt-kenmerken

Na orale toediening hebben pathofysiologische veranderingen, zoals diarree en een verhoogde darmzuurgraad die wordt waargenomen tijdens de actieve fase van IBD, slechts een beperkte invloed op de hoeveelheid mesalazine die beschikbaar is voor de darmmucosa.

Bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie zal de verhoogde systemische concentratie van mesalazine, die het gevolg is van de verminderde eliminatie, kunnen bijdragen aan een verhoogd risico op nefrotoxische bijwerkingen.

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

Pentasa 500 mg, tabletten met verlengde afgifte: Povidon, ethylcellulose (E460), magnesiumstearaat, talk, microkristallijne cellulose.

Pentasa 1 g, tabletten met verlengde afgifte: Povidon, ethylcellulose (E460), magnesiumstearaat, talk, microkristallijne cellulose.

Pentasa Compact 1 g, granulaat met verlengde afgifte: ethylcellulose (E460) en povidon.

Pentasa Compact 2 g, granulaat met verlengde afgifte: ethylcellulose (E460) en povidon.

Pentasa Compact 4 g, granulaat met verlengde afgifte: ethylcellulose (E460) en povidon.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Pentasa 500 mg, tabletten met verlengde afgifte zijn 3 jaar houdbaar.

Pentasa 1 g, tabletten met verlengde afgifte zijn 3 jaar houdbaar.

Pentasa Compact 1 g, granulaat met verlengde afgifte zijn 2 jaar houdbaar.

Pentasa Compact 2 g, granulaat met verlengde afgifte zijn 2 jaar houdbaar.

Pentasa Compact 4 g, granulaat met verlengde afgifte zijn 2 jaar houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Pentasa granulaat met verlengde afgifte: niet bewaren boven 25°C. Bewaren in de originele verpakking.

Pentasa, tabletten met verlengde afgifte: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pentasa 500 mg, tabletten met verlengde afgifte:

100 tabletten in 10 strips van dubbelzijdig aluminium, à 10 tabletten per strip, in een kartonnen doos.
50 tabletten in 10 strips van dubbelzijdig aluminium, à 5 tabletten per strip, in een kartonnen doos (EAV-verpakking).

Pentasa 1 g, tabletten met verlengde afgifte:

60 tabletten in 6 strips van dubbelzijdig aluminium, à 10 tabletten per strip, in een kartonnen doos.

Pentasa Compact 1 g, granulaat met verlengde afgifte:

100 sachets van dubbelzijdig aluminium in een kartonnen doos.

Pentasa Compact 2 g, granulaat met verlengde afgifte:

10 en 60 sachets van dubbelzijdig aluminium in een kartonnen doos.

Pentasa Compact 4 g, granulaat met verlengde afgifte:

30 sachets van dubbelzijdig aluminium in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring B.V.
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pentasa 500 mg, tabletten met verlengde afgifte onder RVG 14797
Pentasa 1 g, tabletten met verlengde afgifte onder RVG 105712
Pentasa Compact 1 g, granulaat met verlengde afgifte onder RVG 18706.
Pentasa Compact 2 g, granulaat met verlengde afgifte onder RVG 31379
Pentasa Compact 4 g, granulaat met verlengde afgifte onder RVG 114015

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

Pentasa 500 mg, tabletten met verlengde afgifte (RVG 14797)

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 oktober 1990

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 12 oktober 2015

Pentasa 1 g, tabletten met verlengde afgifte (RVG 105712)

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 januari 2010

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 11 januari 2015

Pentasa Compact 1 g, granulaat met verlengde afgifte (RVG 18706)

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 1996

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 5 februari 2016

Pentasa Compact 2 g, granulaat met verlengde afgifte (RVG 31379)

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2005

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 12 december 2015

Pentasa Compact 4 g, granulaat met verlengde afgifte (RVG 114015)
Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 maart 2021