

台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地 址：台北市內湖區堤頂大道2段407巷22號10樓
傳 真：(02) 8752-6100
聯絡方式：(02) 8752-6666 分機：7264
聯 絡 人：陳亭吟
E-MAIL：tina.ty.chen@dksh.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：民國 111 年 11 月 21 日

發文字號：嘉標字第 111-666 號

附件：新舊變更對照表、原廠公文、衛生福利部健保署函、新舊仿單、藥品許可證。

主旨：本公司代理輝凌藥品股份有限公司用於治療潰瘍性結腸炎藥品「頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g (PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 2g, 衛署藥輸字第 024962 號)」仿單變更乙事，如說明段。

說明：

- 一、本公司代理輝凌藥品股份有限公司之藥品「頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g (PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 2g, 衛署藥輸字第 024962 號)」之仿單自批號 U10530AA 起更新。
- 二、更新部分為仿單中「品名」、「成分」、「用法用量」、「警告及注意事項」、「哺乳」、「副作用」及「包裝」，詳情如附表。
- 三、特此通知，造成不便之處，敬祈見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司
負責人：伍安得



新舊變更對照表 (黃色標示為變更內容):

部分	變更前	變更後 [核准文號：衛授食字第 1101497552 號]
【品名】		頗得斯安持續性藥效顆粒劑 4 公克 PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 4g 衛部藥輸字第 027472 號
【成分】		頗得斯安持續性藥效顆粒劑 4 公克：每小包持續性藥效顆粒含主成分 mesalazine 4 公克。
【用法用量】	使用方法 1. PENTASA® Sachet 不可咀嚼。 2. 應直接將小包內的顆粒劑倒在舌頭上。 3. 用水或果汁吞服。	使用方法 1. PENTASA® Sachet 不可咀嚼。 2. 應直接將小包內的顆粒劑倒在舌頭上。 3. 用水或果汁吞服。 4. 或者，可以將小包內的顆粒劑與優格一起服用並立即食用。
【警告及注意事項】	當出現急性不耐症如腹絞痛、急性腹痛、發燒、劇烈頭痛及皮疹時，應立即停止治療。	曾通報與 mesalazine 治療相關的嚴重皮膚不良反應包括史蒂文斯氏-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和毒性表皮溶解症 (TEN)，當出現急性不耐症如腹絞痛、急性腹痛、發燒和劇烈頭痛及／或首次出現嚴重皮膚反應的症狀，例如皮疹時、黏膜病變或任何其他過敏反應症狀時，應立即停止治療。
	-	發炎性腸道疾病的病人有發生腎結石的風險，在 mesalazine 治療期間曾通報過含 mesalazine 的腎結石案例。治療期間必須確保攝取充分的液體。
【哺乳】	哺乳婦女使用口服 mesalazine 的經驗很有限。	哺乳婦女使用口服 mesalazine 的經驗很有限。
【副作用】	偶而會發生過敏反應和藥物熱。	偶而會發生過敏反應和藥物熱，即曾通報與 mesalazine 治療有關的嚴重皮膚不良反應包括史蒂文斯氏-強生症候群 (SJS) 和毒性表皮溶解症 (TEN)，請參閱【警語及注意事項】。
【副作用】表格欄位	-	未知 (無法從現有的數據估計)
免疫系統	過敏反應、嚴重過敏反應、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應 (DRESS ⁺)、	過敏反應、嚴重過敏反應、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應 (DRESS ⁺)
皮膚和皮下組織-非常罕見 (<1/10,000)	可逆性的禿髮、過敏性皮膚炎、多形性紅斑、Stevens-Johnson Syndrome (SJS)	可逆性的禿髮、過敏性皮膚炎、多形性紅斑
皮膚和皮下組織-未知 (無法從現有數據估計)	-	史蒂文斯氏-強生症候群 (SJS)／毒性表皮溶解症 (TEN)
腎臟和尿道-未知 (無法從現有數據估計)	-	腎結石***
【副作用】表格註釋	-	(**) 詳細資訊請參閱【警語及注意事項】
【包裝】	鋁箔小包。每盒 60 包。	鋁箔小包。 頗得斯安持續性藥效顆粒劑 1g、2g：每盒 60 包。 頗得斯安持續性藥效顆粒劑 4 公克：每盒 30 包。

輝凌藥品股份有限公司 函

公司地址：台北市松江路 111 號 11 樓

傳 真：(02) 2515 8276

聯絡人及電話：黃靜雯 02-25158277 ext. 22

電子郵件信箱：clover.wong@ferring.com

受文者：各醫療院所

發文日期：中華民國 111 年 11 月 15 日

發文字號：FT111111501 號

主 旨：敝公司用於治療潰瘍性結腸炎藥品「頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g (PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 2g，衛署藥輸字第 024962 號)」仿單變更。

說 明：

- 一、 上述產品之仿單自批號 U10530AA 起更新。
- 二、 更新部分為仿單中「品名」、「成分」、「用法用量」、「警告及注意事項」、「哺乳」、「副作用」及「包裝」，詳情如下（黃色標示為變更內容）：

部分	變更前	變更後 [核准文號：衛授食字第 1101497552 號]
【品名】		頗得斯安持續性藥效顆粒劑 4 公克 PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 4g 衛部藥輸字第 027472 號
【成分】		頗得斯安持續性藥效顆粒劑 4 公克：每小包持續性藥效顆粒含主成分 mesalazine 4 公克。
【用法用量】	使用方法 1. PENTASA® Sachet 不可咀嚼。 2. 應直接將小包內的顆粒劑倒在舌頭上。 3. 用水或果汁吞服。	使用方法 1. PENTASA® Sachet 不可咀嚼。 2. 應直接將小包內的顆粒劑倒在舌頭上。 3. 用水或果汁吞服。 4. 或者，可以將小包內的顆粒劑與優格一起服用並立即食用。
【警告及注意事項】	當出現急性不耐症如腹絞痛、急性腹痛、發燒、劇烈頭痛及皮疹時，應立即停止治療。	曾通報與 mesalazine 治療相關的嚴重皮膚不良反應包括史蒂文斯氏-強生症候群 (Stevens-Johnsons syndrome, SJS) 和

		毒性表皮溶解症 (TEN)，當出現急性不耐症如腹絞痛、急性腹痛、發燒和劇烈頭痛及/或首次出現嚴重皮膚反應的症狀，例如皮疹時、黏膜病變或任何其他過敏反應症狀時，應立即停止治療。
	-	發炎性腸道疾病的病人有發生腎結石的風險，在 mesalazine 治療期間曾通報過含 mesalazine 的腎結石案例。治療期間必須確保攝取充分的液體。
【哺乳】	哺乳婦女使用口服 mesalazine 的經驗很有限。	哺乳婦女使用口服 mesalazine 的經驗很有限。
【副作用】	偶而會發生過敏反應和藥物熱。	偶而會發生過敏反應和藥物熱，即曾通報與 mesalazine 治療有關的嚴重皮膚不良反應包括史蒂文生氏-強生症候群 (SJS) 和毒性表皮溶解症 (TEN)，請參閱【警語及注意事項】。
【副作用】表格欄位	-	未知 (無法從現有的數據估計)
免疫系統	過敏反應、嚴重過敏反應、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應 (DRESS ⁺)、	過敏反應、嚴重過敏反應、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應 (DRESS ⁺)
皮膚和皮下組織-非常罕見 (<1/10,000)	可逆性的禿髮、過敏性皮膚炎、多形性紅斑、Stevens-Johnson Syndrome (SJS)	可逆性的禿髮、過敏性皮膚炎、多形性紅斑
皮膚和皮下組織-未知 (無法從現有的數據估計)	-	史蒂文生氏-強生症候群 (SJS)/ 毒性表皮溶解症 (TEN)
腎臟和尿道-未知 (無法從現有的數據估計)	-	腎結石***
【副作用】表格註釋	-	(**) 詳細資訊請參閱【警語及注意事項】
【包裝】	鋁箔小包。每盒 60 包。	鋁箔小包。 頗得斯安持續性藥效顆粒劑 1 g、2 g：每盒 60 包。 頗得斯安持續性藥效顆粒劑 4 公克：每盒 30 包。

敬請 知悉

附件一、衛生福利部核准文號：衛授食字第 1101497552 號

附件二、頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g 現有仿單

附件三、頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g 更新仿單

附件四、頗得斯安持續性藥效錠顆粒劑 2g 藥證

藥商(公司)名稱：輝凌藥品股份有限公司

負責人：Didier Page

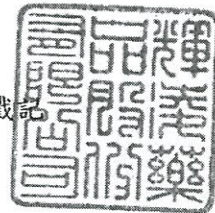
地址：台北市中山區松江路 111 號 11 樓

電話：02-25158277

聯絡人姓名：黃靜雯

聯絡人電話：02-25158277#22

印信戳記
簽章



中 華 民 國 111 年 11 月 15 日



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

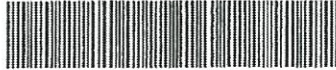
聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)2787-7421

傳真：

電子郵件：

10486



台北市松江路111號11樓

受文者：輝凌藥品股份有限公司

發文日期：中華民國111年3月16日

發文字號：衛授食字第1101497552號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本一份。

主旨：貴公司申請「頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g (PENTASA Sachet, Prolonged Release Granules, 2g)」(衛署藥輸字第024962號)仿單變更一案(案號：1101497552)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

- 一、復貴公司110年9月7日FT110090702號變更登記申請書及111年2月24日FT111022402號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人許芸嘉聯絡，電話(02)8170-6000#505，電子郵件信箱ychsu842@cde.org.tw。

正本：輝凌藥品股份有限公司

副本：

部長陳時中



頗得斯安持續性藥效顆粒劑 1g

PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 1g

衛署藥輸字第 024961 號

頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g

PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 2g

衛署藥輸字第 024962 號

【成分】

頗得斯安持續性藥效顆粒劑 1g：每小包持續性藥效顆粒含主成分 mesalazine 1 公克。
頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g：每小包持續性藥效顆粒含主成分 mesalazine 2 公克。
詳細賦形劑，請見【賦形劑】。

【劑型】

顆粒劑

外觀：灰白色至淡棕白色顆粒。

【適應症】

潰瘍性結腸炎。

【用法用量】

用量

疾病發作期治療劑量：

成人：依據病人狀況給予個別的劑量。劑量可達每日給予 4g mesalazine，一次或分次給予。

平穩期維持治療劑量：

成人：依據病人狀況給予個別的劑量。建議劑量為 2 g mesalazine 一天一次。亦可分次給予。

兒童族群：

兒童(年齡介於 6-18 歲)之使用經驗有限。

疾病發作期治療劑量：

6 歲以上兒童：依據病人狀況給予個別的劑量。初始劑量由每日每公斤體重給予 30mg – 50mg，分次給予。最大劑量：每日每公斤體重給予 75 mg，分次給予。每日總劑量不應超過 4 g (成人每日治療最大劑量)。

平穩期維持治療劑量：

6 歲以上兒童：依據病人狀況給予個別的劑量，初始劑量由每日每公斤體重給予 15- 30 mg，分次給予。每日最大劑量不應超過 2 g (成人建議劑量)。

一般體重小於 40 kg 之兒童建議使用劑量為成人劑量的一半；體重大於 40 kg 之兒童建議使用劑量與成人使用劑量相同。

使用方法

1. PENTASA® Sachet 不可咀嚼。
2. 應直接將小包內的顆粒劑倒在舌頭上。
3. 用水或果汁吞服。

【禁忌】

PENTASA® Sachet 不可用於下列病人：

- (1) 對 mesalazine、藥品中任何賦形劑或 salicylates 過敏者。
- (2) 有嚴重肝或腎功能不全病人。

【警語及注意事項】

對 sulphasalazine 過敏的病人 (對 salicylates 有過敏的風險) 建議要小心使用本品。當出現急性不耐症如腹絞痛、急性腹痛、發燒、劇烈頭痛及皮疹時，應立即停止治療。

對肝功能不全的病人建議要小心使用。根據醫師的評估，病人需在治療前和治療中接受對肝功能指數如 ALT 或 AST 的檢測。

有腎功能不全的病人，不建議使用本品。應定期檢測腎功能 (例如血清肌酐)，特別是治療初期。醫師須針對病人在治療前及治療中之尿液狀態 (尿液測量試紙) 進行評估。在治療期間，若病人出現腎功能異常時，應懷疑可能是 mesalazine 引起之腎毒性造成。如果同時使用其它具腎毒性的藥物，需增加腎功能檢測的頻率。

有肺功能損傷的病人，尤其是氣喘病人，在治療期間須要非常小心的監測，請參閱【副作用】。

由 mesalazine 引起的心臟過敏反應 (心肌炎和心包膜炎) 的報告非常罕見。使用 mesalazine 出現的嚴重血液疾病的報告亦非常罕見。根據醫師的評估，建議在治療前及治療中作不同的血球計數的血液檢測。如標示在【藥物交互作用】一節，在接受 azathioprine、6-mercaptopurine 或 thioguanine 治療的病人，併用 mesalazine 治療可能增加發生血液疾病的危險性。如果疑似或已發生上述不良反應則必須停止以本品治療。

建議在併用治療後持續追蹤治療反應 14 天，之後以 4 週作為一個循環，追蹤 2 至 3 次。若一切正常，則改為每 3 個月追蹤一次。若出現其他症狀，則應立即採取進一步的臨床評估。

【藥物交互作用】

在一些試驗中顯示合併使用 PENTASA® 和 azathioprine 或 6-mercaptopurine 或 thioguanine 會有較高的骨髓抑制作用發生率，無法排除存在藥物交互作用的可能，但是這個交互作用的機轉尚未完全建立。建議定期監測白血球，同時 thiopurines 的使用劑量需要調整。

曾有報告指出，mesalazine 可能降低 warfarin 抗凝血之功能，但目前證據尚不充足。

【生殖、懷孕、哺乳】

PENTASA® 使用於孕婦及哺乳婦女時應小心，只有在醫師評估潛在益處大於可能的危險性時方可使用。

懷孕

懷孕分級:B

Mesalazine 可以通過胎盤屏障，其在臍帶的濃度比母體血液的濃度低。代謝物 acetyl-mesalazine 在臍帶中的濃度與母體相似。口服 mesalazine 的動物試驗並無顯示對懷孕、胚胎發育、分娩或產後發育有直接或間接的傷害。目前尚無懷孕婦女服用 PENTASA® 之適當且控制良好之研究。有限的數據指出 mesalazine 不會增加胎兒先天性畸形的機率。雖曾有一些數據顯示早產、死產及新生兒出生體重較低的比例增加；但是，這些副作用結果也可能與腸炎疾病有關。

曾有報告顯示，懷孕時使用 PENTASA® 治療後，新生兒患有血液疾病 (全血球減少症、白血球缺乏症、血小板減少症、貧血)。

曾有孕婦長期接受高劑量 mesalazine (口服 2-4 g) 治療，新生兒發生腎功能不全之單一個案報告。

哺乳

Mesalazine 會分泌於乳汁中。在乳汁中 mesalazine 的濃度低於母親血中濃度，而乳汁中代謝物 acetyl-mesalazine 的濃度與母親血液相同或更高。哺乳婦女使用口服 mesalazine 的經驗很有限。未曾執行在哺乳期間服用 PENTASA® 的對照試驗。無法排除本藥可能引起新生兒過敏反應 (如腹瀉)。如果新生兒有腹瀉現象，應停止哺乳。

生殖

經由動物試驗顯示，mesalazine 不會影響男性與女性之生殖能力。

【開車及操作機器的能力】

用 PENTASA® 治療不太可能會影響駕駛和操作機械的能力。

【副作用】

臨床試驗中最常見的副作用為腹瀉、噁心、腹痛、頭痛、嘔吐及皮疹。偶而會發生過敏性反應和藥物熱。

根據臨床試驗和上市後監視，副作用發生的頻率如下：

MedDRA 組織分類	常見 (≥1/100 to <1/10)	罕見 (≥1/10,000 to <1/1,000)	非常罕見 (<1/10,000)
血液和淋巴系統			血球數目的改變(貧血、再生不良性貧血、顆粒性白血球缺乏症、嗜中性白血球過少症、白血球減少 (包括顆粒性白血球過少症)、全血球減少症、血小板減少症、嗜伊紅性白血球增多 (過敏反應的一部分))



免疫系統			過敏反應、嚴重過敏反應、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應 (DRESS')、
神經系統	頭痛	暈眩	周圍神經炎
心臟		心肌炎*、心包炎*	
呼吸道，胸腔和縱隔膜			肺部過敏和纖維化反應(包括呼吸困難、咳嗽、支氣管痙攣、過敏性肺泡、肺嗜伊紅性白血球增多、間質性肺病、肺部浸潤、肺炎)
胃腸道	腹瀉、腹痛、噁心、嘔吐、脹氣	澱粉酶增加、急性胰臟炎*	全結腸炎
肝臟和膽道			轉氨酶增加、膽汁鬱滯參數增加(例如鹼性磷酸酶 (ALP)、丙氨酸轉氨酶 (GGT)、膽紅素)、肝毒性(包括肝炎*、膽汁鬱滯性肝炎、肝硬化、肝衰竭)
皮膚和皮下組織	皮疹 (包括蕁麻疹、紅斑性皮疹)	光敏性**	可逆性的禿髮、過敏性皮膚炎、多型性紅斑、Steven-Johnson Syndrome (SJS)
肌肉骨骼，結締組織，骨骼			肌肉疼痛、關節痛、類紅斑性狼瘡症狀 (全身性紅斑性狼瘡)
腎臟和尿道			腎功能損傷(包括急性及慢性間質性腎炎*、腎病症候群、腎功能不足)、尿液變色
生殖系統			精蟲稀少(可逆)
一般疾病和授予部位反應			藥物熱

(i) DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

(*) Mesalazine 引發心肌炎、心包炎、胰臟炎、腎炎、肝炎的機制仍未 知，但是可能源於過敏。

(**)光敏性:大部分發生此嚴重副作用之病人為本身即罹患先天的皮膚問題，例如異位性皮膚炎及過敏性濕疹。

必須考慮其中的一些疾病可能起因於發炎性腸道疾病本身。

【過量】

動物試驗結果：

給予豬隻單一口服 mesalazine 劑量高達 5g/kg 或是單一靜脈注射老鼠 920mg/kg 的 mesalazine 並不會致死。

人類的過量處理：

從有限的臨床經驗顯示過量的 PENTASA®不會造成腎或肝毒性。因為 PENTASA®屬於胺基水楊酸，故可能出現水楊酸類藥物毒性的症狀。

有報告指出病人每天服用 8g 的劑量持續一個月，無出現不良反應。

尚無針對過量治療之解毒劑或藥物，一般採取症狀處理。在醫院之治療包含密切監控腎臟功能。

【藥物藥效學】

藥物治療學分類:腸道抗發炎製劑 (A07 EC02)

作用機轉及藥物藥效動力學作用: mesalazine 是 sulfasalazine 的活性成分，主要用來治療潰瘍性結腸炎。

根據臨床結果，mesalazine 口服給藥的治療效能是作用於局部的發炎腸道組織，而非全身性作用。有資訊指出潰瘍性直腸炎病人使用 mesalazine 所造成的結腸炎程度與腸黏膜內的 mesalazine 濃度呈反比。

在 IBD 病人身上可見到白血球轉移增加、異常細胞激素產生、花生四烯酸 (arachidonic acid) 代謝物增加，特別是白三烯 B4 (leukotriene B4) 及發炎腸道組織自由基生成增加。儘管腸黏膜內過氧化體增生活化受體 γ -form (PPAR- γ) 的活化及核轉錄因子 κ B (NF- κ B) 的抑制機制似乎與 mesalazine 的作用機轉相關，但 mesalazine 的詳細作用機轉仍未完全清楚。Mesalazine 在體外和體內藥理作用有抑制白血球的化學趨化作用、降低細胞素和白三烯的產生及清除自由基。目前仍未知在临床上哪一個是 mesalazine 的主要作用機轉。

潰瘍性結腸炎會略微增加罹患大腸癌 (colorectal cancer, CRC) 的風險。觀察 mesalazine 的試驗模型及病人的檢體皆顯示 mesalazine 可以藉由負調控結腸炎有關的大腸癌之發炎性及非發炎性的訊號傳導路徑，以預防與結腸炎有關的大腸癌生成。

【藥物動力學】

活性成分之特性

作用位置和局部效果:

Mesalazine 治療效果最有可能是取決於藥物與腸黏膜病灶的局部接觸。

PENTASA®持續性藥效顆粒劑是由乙基纖維素包覆 mesalazine 微粒所組成。顆粒劑在沒有併用食物的狀況下服用後 1 小時內進入十二指腸並崩散。隨著藥錠經過腸胃道且在腸內 pH 環境下，mesalazine 持續被釋出。

吸收:

根據健康志願者回收之尿液數據，口服 PENTASA®後，其生體可用率將近 30%。最大血中濃度出現在服用本品後 1-6 小時。比較每日一次口服 4g 及每日兩次口服 2 g mesalazine 後超過 24 小時之全身性吸收量(AUC)，顯示治療期間顆粒劑中的 mesalazine 持續被釋出。口服 PENTASA®五天後達到穩定狀態。

	Single dose		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
Molecular weight of mesalazine: 153.13 g/mol; Ac-mesalazine: 195.17 g/mol.				

口服本品後，mesalazine 之轉換及釋放不受與食物併用影響，但可能會增加全身性吸收。

分布:

Mesalazine 蛋白結合率約 50%，acetyl-mesalazine 約 80%。

代謝:

Mesalazine 在進入全身系統前在小腸黏膜，和進入全身系統後在肝臟，主要被第一型乙醯轉化酶 (NAT-1) 代謝為 N-acetyl-mesalazine (acetyl-mesalazine)。也有一些乙醯化是由結腸的細菌產生。乙醯化似乎與病人乙醯化表現型無關。

每日口服 500 mgx3 及 2 gx3 mesalazine 後，在血中代謝為 acetyl-mesalazine 之比例分別為 3.5 與 1.3，暗示乙醯化為劑量依賴性且會達到飽和的。

排除:

因口服 PENTASA®後，其在腸胃道內不斷持續的釋放，所以 mesalazine 排除半衰期無法被測量。無論如何，一旦劑型非由腸胃道排除者則會與口服或靜脈注射之半衰期相似，純 mesalazine 血中半衰期約 40 分鐘，而 acetyl-mesalazine 約 70 分鐘。

病人特徵

口服 mesalazine 經由腸道黏膜運輸的過程不易被病理狀態影響，如腹瀉和因發炎性腸道疾病發作所造成之腸道酸度增加。加速腸道運輸使得每日劑量的 20-25%經由尿液排除。同樣地，粪便排除相對的增加。

【臨床前安全性資料】

在所有試驗的動物身上已證實有腎毒性，老鼠和猴子的劑量和血中濃度在無觀察危害反應劑量是人類2-7.2倍。

動物試驗顯示無明顯與胃腸道、肝臟或造血系統有關的毒性。

體外和體內試驗顯示無致突變或染色體損毀的發生。在大鼠和小鼠的致腫瘤試驗顯示無證據與任何腫瘤發生的增加有關。

口服mesalazine的動物試驗並無顯示對生殖、懷孕、胚胎發育、分娩或產後發育有直接或間接的傷害。

Mesalazine在病人使用的劑量下，不會對環境造成危害。

【賦形劑】

Ethylcellulose、povidone

【有效期限】

請參閱外包裝

【儲存】

在原包裝內儲存於30°C以下，避光保存。
請勿冷凍。

【包裝】

鋁箔小包，每盒60包。

【丟棄時注意事項】

無特別要求。
任何未使用的藥品或廢棄物須遵照當地要求進行處理。

製造廠: Ferring International Center SA
Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint-Prex, Switzerland.

藥商: 輝凌藥品股份有限公司
地址: 台北市中山區松江路 111 號 11 樓
電話: (02)2515 8277



頗得斯安持續性藥效顆粒劑 1g
PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 1g

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第 024961 號

頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g
PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 2g

衛署藥輸字第 024962 號

頗得斯安持續性藥效顆粒劑 4 公克
PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 4g

衛部藥輸字第 027472 號

【成分】

頗得斯安持續性藥效顆粒劑 1g：每小包持續性藥效顆粒含主成分 mesalazine 1 公克。
頗得斯安持續性藥效顆粒劑 2g：每小包持續性藥效顆粒含主成分 mesalazine 2 公克。
頗得斯安持續性藥效顆粒劑 4 公克：每小包持續性藥效顆粒含主成分 mesalazine 4 公克。
詳細賦形劑，請見【賦形劑】。

【劑型】

顆粒劑

外觀：灰白色至淡棕色顆粒。

【適應症】

潰瘍性結腸炎。

【用法用量】

劑量

疾病發作期治療劑量：

成人：依據病人狀況給予個別的劑量。劑量可達每日給予 4g mesalazine，一次或分次給予。

平穩期維持治療劑量：

成人：依據病人狀況給予個別的劑量。建議劑量為 2 g mesalazine 一天一次。亦可分次給予。

兒童族群：

兒童（年齡介於 6-18 歲）之使用經驗有限。

疾病發作期治療劑量：

6 歲以上兒童：依據病人狀況給予個別的劑量。初始劑量由每日每公斤體重給予 30mg-50mg，分次給予。最大劑量：每日每公斤體重給予 75 mg，分次給予。每日總劑量不應超過 4 g（成人每日治療最大劑量）。

平穩期維持治療劑量：

6 歲以上兒童：依據病人狀況給予個別的劑量。初始劑量由每日每公斤體重給予 15-30 mg，分次給予。每日最大劑量不應超過 2 g（成人建議劑量）。

一般體重小於 40 kg 之兒童建議使用劑量為成人劑量的一半；體重大於 40 kg 之兒童建議使用劑量與成人使用劑量相同。

使用方法

1. PENTASA® Sachet 不可咀嚼。
2. 應直接將小包內的顆粒劑倒在舌頭上。
3. 用水或果汁吞服。
4. 或者，可以將小包內的顆粒劑與優格一起服用並立即食用。

缺乏症、血小板減少症、貧血）。

曾有孕婦長期接受高劑量 mesalazine（口服 2-4 g）治療，新生兒發生腎功能不全之單一個案報告。

哺乳

Mesalazine 會分泌於乳汁中。在乳汁中 mesalazine 的濃度低於母親血中濃度，而乳汁中代謝物 acetyl-mesalazine 的濃度與母親血液相同或更高。哺乳婦女使用口服 mesalazine 的經驗很有限。未曾執行在哺乳期間服用 PENTASA® 的對照試驗。無法排除本藥可能引起新生兒過敏反應（如腹瀉）。如果新生兒有腹瀉現象，應停止哺乳。

生殖

經由動物試驗顯示，mesalazine 不會影響男性與女性之生殖能力。

【開車及操作機器的能力】

用 PENTASA® 治療不太可能會影響駕駛和操作機械的能力。

【副作用】

臨床試驗中最常見的副作用為腹瀉、噁心、腹痛、頭痛、嘔吐及皮疹。

偶而會發生過敏性反應和藥物熱，即曾通報與 mesalazine 治療有關的嚴重皮膚不良反應包括史蒂文生氏-強生症候群(SJS)和毒性表皮溶解症(TEN)，請參閱【警語及注意事項】。

根據臨床試驗和上市後監視，副作用發生的頻率如下：

MedDRA 組織分類	常見 (≥1/100 to <1/10)	罕見 (≥1/10,000 to <1/1,000)	非常罕見 (<1/10,000)	未知 (無法從現有的數據 估計)
血液和淋巴系統			血球數目的改變(貧血、再生不良性貧血、顆粒性白血球缺乏症、嗜中性白血球過少症、白血球減少(包括顆粒性白血球過少症)、全部血球減少症、血小板減少症、嗜伊紅性白血球增多(過敏反應的一部分))	
免疫系統			過敏反應、嚴重過敏反應、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)	
神經系統	頭痛	暈眩	周圍神經炎	
心臟		心肌炎*、心包炎*		
呼吸道、胸腔和縱隔膜			肺部過敏和纖維化反應(包括呼吸困難、咳嗽、支氣管痙攣、過敏性肺炎、嗜伊紅性白血球增多、間質性肺炎、肺部浸潤、肺炎)	
胃腸道	腹瀉、腹	澱粉酶增加、	全結腸炎	

【禁忌】

PENTASA® Sachet 不可用於下列病人：
(1) 對 mesalazine、藥品中任何賦形劑或 salicylates 過敏者。
(2) 有嚴重肝或腎功能不全病人。

【警語及注意事項】

對 sulphasalazine 過敏的病人 (對 salicylates 有過敏的風險) 建議要小心使用本品。曾通報與 mesalazine 治療相關的嚴重皮膚不良反應包括史蒂文生氏-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和毒性表皮溶解症 (TEN)，當出現急性不耐症如腹痛、急性腹痛、發燒和劇烈頭痛及/或首次出現嚴重皮膚反應的症狀，例如皮疹時、黏膜病變或任何其他過敏反應症狀時，應立即停止治療。

對肝功能不全的病人建議要小心使用。根據醫師的評估，病人需在治療前和治療中接受對肝功能指數如 ALT 或 AST 的檢測。

有腎功能不全的病人，不建議使用本品。應定期檢測腎功能 (例如血清肌酐)，特別是治療初期。醫師須針對病人在治療前及治療中之尿液狀態 (尿液測量試紙) 進行評估。在治療期間，若病人出現腎功能異常時，應懷疑可能是 mesalazine 引起之腎毒性造成。如果同時使用其它具腎毒性的藥物，需增加腎功能檢測的頻率。

有肺功能損傷的病人，尤其是氣喘病人，在治療期間須要非常小心的監測，請參閱【副作用】。

由 mesalazine 引起的心臟過敏反應 (心肌炎和心包膜炎) 的報告非常罕見。使用 mesalazine 出現的嚴重血液疾病的報告亦非常罕見。根據醫師的評估，建議在治療前及治療中作不同的血球計數的血液檢測。如標示在【藥物交互作用】一節，在接受 azathioprine、6-mercaptopurine 或 thioguanine 治療的病人，併用 mesalazine 治療可能增加血液疾病的危險性。如果疑似或已發生上述不良反應則必須停止以本品治療。

發炎性腸道疾病的病人有發生腎結石的風險，在 mesalazine 治療期間曾通報過 mesalazine 的腎結石案例。治療期間必須確保攝取充分的液體。

建議在併用治療後持續追蹤治療反應 14 天，之後以 4 週作為一個循環，追蹤 2 至 3 次。若一切正常，則改為每 3 個月追蹤一次。若出現其他症狀，則應立即採取進一步的臨床評估。

【藥物交互作用】

在一些試驗中顯示合併使用 PENTASA® 和 azathioprine 或 6-mercaptopurine 或 thioguanine 會有較高的骨髓抑制作用發生率，無法排除存在藥物交互作用的可能，但是這個交互作用的機轉尚未完全建立。建議定期監測白血球，同時 thiopurines 的使用劑量需要調整。

曾有報導指出，mesalazine 可能降低 warfarin 抗凝血之功能，但目前證據尚不充足。

【生殖、懷孕、哺乳】

PENTASA® 使用於孕婦及哺乳婦女時應小心，只有在醫師評估潛在益處大於可能的危險性時方可使用。

懷孕

懷孕分級:B

Mesalazine 可以通過胎盤屏障，其在胎盤的濃度比母體血液的濃度低。代謝物 acetyl-mesalazine 在胎盤中的濃度與母體相似。口服 mesalazine 的動物試驗並無顯示對懷孕、胚胎發育、分娩或產後發育有直接或間接的傷害。目前尚無懷孕婦女服用 PENTASA® 之適當且控制良好之研究。有限的數據指出 mesalazine 不會增加胎兒先天性畸形的機率。雖曾有一些數據顯示早產、死產及新生兒出生體重較低的比例增加；但是，這些副作用結果也可能與腸炎疾病有關。

曾有報導顯示，懷孕時使用 PENTASA® 治療後，新生兒患有血液疾病 (全血球減少症、白血球

	痛、噁心、嘔吐、腹氣	急性胰臟炎*		
肝臟和膽道			轉氨酶增加、膽汁鬱滯參數增加 (例如鹼性磷酸酶 (ALP)、丙氨酸轉氨酶 (GGT)、膽紅素)、肝毒性 (包括肝炎*、膽汁鬱滯性肝炎、肝硬化、肝衰竭)	
皮膚和皮下組織	皮疹 (包括蕁麻疹、紅斑性皮疹)	光敏性**	可逆性的禿髮、過敏性皮膚炎、多型性紅斑	史蒂文生氏-強生症候群(SJS)/ 毒性表皮溶解症 (TEN)
肌肉骨骼，結締組織，骨髓			肌肉疼痛、關節痛、類紅斑性狼瘡症狀 (全身性紅斑性狼瘡)	
腎臟和尿道			腎功能損傷 (包括急性及慢性間質性腎炎*、腎病症候群、腎功能不足)、尿液變色	腎結石***
生殖系統			精蟲稀少(可逆)	
一般疾病和授予部位反應			藥物熱	

(*) DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

(**) Mesalazine 引發心肌炎、心包炎、胰臟炎、腎炎、肝炎的機制仍未知，但是可能根源於過敏。

(**) 光敏性：大部分發生此嚴重副作用之病人為本身即罹患先天的皮膚問題，例如異位性皮膚炎及過敏性濕疹。

(***) 詳細資訊請參閱【警語及注意事項】

必須考慮其中的一些疾病可能起因於發炎性腸道疾病本身。

【過量】

動物試驗結果：

給予豬隻單一口服 mesalazine 劑量高達 5g/kg 或是單一靜脈注射老鼠 920mg/kg 的 mesalazine 並不會致死。

人類的過量處理：

從有限的臨床經驗顯示過量的 PENTASA® 不會造成腎或肝毒性。因為 PENTASA® 屬於胺基水楊酸，故可能出現水楊酸類藥物毒性的症狀。

有報告指出病人每天服用 8g 的劑量持續一個月，無出現不良反應。

尚無針對過量治療之解毒劑或藥物，一般採取症狀處理。在醫院之治療包含密切監控腎臟功能。

【藥物藥效學】

藥物治療學分類：腸道抗發炎劑 (A07 EC02)

作用機轉及藥物藥效動力學作用：mesalazine 是 sulfasalazine 的活性成分，主要用來治療潰瘍性結腸炎。

根據臨床結果，mesalazine 口服給藥的治療效能是作用於局部的發炎腸道組織，而非全身性作

用。有資訊指出潰瘍性直腸炎病人使用 mesalazine 所造成的結腸炎程度與腸黏膜內的 mesalazine 濃度呈反比。

在 IBD 病人身上可見到白血球轉移增加、異常細胞激素產生、花生四烯酸 (arachidonic acid) 代謝物增加，特別是白三烯 B4 (leukotriene B4) 及發炎腸道組織自由基生成增加。儘管腸黏膜內過氧化體增生活化受體 γ -form (PPAR- γ) 的活化及核轉錄因子 κ B (NF- κ B) 的抑制機制似乎與 mesalazine 的作用機轉相關，但 mesalazine 的詳細作用機轉仍未完全清楚。Mesalazine 在體外和體內藥理作用有抑制白血球的化學趨化作用、降低細胞素和白三烯的產生及清除自由基。目前仍未知在臨床上哪一個是 mesalazine 的主要作用機轉。

潰瘍性結腸炎會略微增加罹患大腸直腸癌 (colorectal cancer, CRC) 的風險。觀察 mesalazine 的試驗模型及病人的檢體皆顯示 mesalazine 可以藉由負調控結腸炎有關的大腸直腸癌之發炎性及非發炎性的訊號傳導路徑，以預防與結腸炎有關的大腸直腸癌生成。

【藥物動力學】

活性成分之特性

作用位置及局部效果：

mesalazine 治療效果最有可能是取決於藥物與腸黏膜病灶的局部接觸。

PENTASA® 持續性藥效顆粒劑是由乙基纖維素包覆 mesalazine 微粒所組成。顆粒劑在沒有併用食物的狀況下服用後 1 小時內進入十二指腸並崩散。隨著藥錠經過腸胃道且在腸內 pH 環境下，mesalazine 持續被釋出。

吸收：

根據健康志願者回收之尿液數據，口服 PENTASA® 後，其生體可用率將近 30%。最大血中濃度出現在服用本品後 1-6 小時。比較每日一次口服 4g 及每日兩次口服 2 g mesalazine 後超過 24 小時之全身性吸收量 (AUC)，顯示治療期間顆粒劑中的 mesalazine 持續被釋出。口服 PENTASA® 五天後達到穩定狀態。

	Single dose		Steady state	
	Cmax (ug/mL)	AUC 0-24 (h·ug/mL)	Cmax (ug/mL)	AUC 0-24 (h·ug/mL)
Mesalazine				
2 g BID	5103.51	36.456	6803.70	57.519
4 g OD	8561.36	35.657	9742.51	50.742
Molecular weight of mesalazine: 153.13 g/mol; Ac-mesalazine: 195.17 g/mol.				

口服本品後，mesalazine 之轉換及釋放不受與食物併用影響，但可能會增加全身性吸收。

分佈：

Mesalazine 蛋白結合率約 50%，acetyl-mesalazine 約 80%。

代謝：

Mesalazine 在進入全身系統前在小腸黏膜，和進入全身系統後在肝臟，主要被第一型乙醯轉化酶 (NAT-1) 代謝為 N-acetyl-mesalazine (acetyl-mesalazine)。也有一些乙醯化是由結腸的細菌產生。乙醯化似乎與病人乙醯化表現型無關。每日口服 500 mg 3 次及 2 g 3 次 mesalazine 後，在血中代謝為 acetyl-mesalazine 之比例分別為 3.5 與 1.3，顯示乙醯化為劑量依賴性且會達到飽和的。

排除：

因口服 PENTASA® 後，其在腸胃道內不斷持續的釋放，所以 mesalazine 排除半衰期無法被測量。無論如何，一旦劑型非由腸胃道排除者則會與口服或靜脈注射之半衰期相似，純 mesalazine 血中半衰期約 40 分鐘，而 acetyl-mesalazine 約 70 分鐘。

病人特徵

口服 mesalazine 經由腸道黏膜運輸的過程不易被病理狀態影響，如腹瀉和因發炎性腸道疾病發作

所造成之腸道酸度增加。加速腸道運輸使得每日劑量的 20-25% 經由尿液排除。同樣地，糞便排除相對的增加。

【臨床前安全性資料】

在所有試驗的動物身上已證實有腎毒性，老鼠和猴子的劑量和血中濃度在無觀察危害反應劑量是人類 2-7.2 倍。

動物試驗顯示無明顯與胃腸道、肝臟或造血系統有關的毒性。

體外和體內試驗顯示無致突變或染色體損毀的發生。在大鼠和小鼠的致腫瘤試驗顯示無證據與任何腫瘤發生的增加有關。

口服 mesalazine 的動物試驗並無顯示對生殖、懷孕、胚胎發育、分娩或產後發育有直接或間接的傷害。

Mesalazine 在病人使用的劑量下，不會對環境造成危害。

【賦形劑】

Ethylcellulose、povidone

【有效期限】

請參閱外包裝

【儲存】

在原包裝內儲存於 30°C 以下，避光保存。

請勿冷凍。

【包裝】

鋁箔小包。

頗得斯安持續性藥效顆粒劑 1 g、2 g：每盒 60 包。

頗得斯安持續性藥效顆粒劑 4 公克：每盒 30 包。

【丟棄時注意事項】

無特別要求。

任何未使用的藥品或廢棄物須遵照當地要求進行處理。

製造廠：

Ferring International Center SA

Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint-Prex, Switzerland.

藥商：輝凌藥品股份有限公司

地址：台北市中山區松江路 111 號 11 樓

電話：(02)2515 8277

PENTASA® Sachet , Prolonged Release Granules, 1g

PENTASA® Sachet , Prolonged Release Granules, 2g

PENTASA® Sachet, Prolonged Release Granules, 4g

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

PENTASA® sachet 1g:

Each sachet contains 1 g mesalazine.

PENTASA® sachet 2g:

Each sachet contains 2 g mesalazine.

PENTASA® sachet 4g:

Each sachet contains 4 g mesalazine.

For a full list of excipients, see section LIST OF EXCIPIENTS.

PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged release granules

Appearance: White-grey to pale white-brown granules.

THERAPEUTIC INDICATIONS

Ulcerative colitis.

POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Posology

Treatment of active disease:

Adults: Individual dosage, up to 4g given once daily or in divided doses.

Maintenance treatment:

Adults: Individual dosage. Recommended dosage, 2 g mesalazine once daily. Can also be taken in divided doses.

Paediatric population:

There is only limited documentation for an effect in children (age 6-18 years).

Treatment of active disease:

Children 6 years of age and older: To be determined individually, starting with 30-50 mg/kg/day in divided doses. Maximum dose: 75 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 4 g/day (maximum adult dose).

Maintenance treatment:

Children 6 years of age and older: To be determined individually, starting with 15-30 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 2 g/day (recommended adult dose).

It is generally recommended that half the adult dose may be given to children up to a body weight of 40 kg; and the normal adult dose to those above 40 kg.

Method of administration

1. PENTASA® Sachet must not be chewed.
2. The contents of the sachet should be emptied onto the tongue.
3. Wash it down with some water or juice.
4. Alternatively the entire content of the sachet can be taken with yogurt and consumed immediately.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to mesalazine, any of the excipients, or salicylates.

Severe liver or renal impairment.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

Caution is recommended when treating patients allergic to sulphasalazine (risk of allergy to salicylates). Severe cutaneous adverse reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported in association with mesalazine treatment. In case of acute intolerance reactions such as abdominal cramps, acute abdominal pain, fever and severe headache and /or the first appearance of signs and symptoms of severe skin reactions, such as skin rash, mucosal lesions, or any other signs of hypersensitivity, therapy should be discontinued immediately.

Caution is recommended in patients with impaired liver function. Liver function parameters like ALT or AST should be assessed prior to and during treatment, at the discretion of the treating physician.

The drug is not recommended for use in patients with renal impairment. The renal function should be monitored regularly (e.g. serum creatinine), especially during the initial phase of treatment. Urinary status (dip sticks) should be determined prior to and during treatment at the discretion of the treating physician. Mesalazine induced nephrotoxicity should be suspected in patients developing renal dysfunction during treatment. The concurrent use of other known nephrotoxic agents should increase monitoring frequency of renal function.

Patients with pulmonary disease, in particular asthma, should be very carefully monitored during a course of treatment; please refer to section UNDESIRABLE EFFECTS.

Mesalazine-induced cardiac hypersensitivity reactions (myo- and pericarditis) have been reported rarely. Serious blood dyscrasias have been reported very rarely with mesalazine. Blood test for differential blood count is recommended prior to and during treatment, at the discretion of the treating physician. As stated in the interaction section Interaction with OTHER MEDICINAL PRODUCT AND OTHER FORMS OF INTERACTION, concomitant treatment with mesalazine can increase the risk of blood dyscrasia in patients receiving azathioprine, or 6-mercaptopurine or thioguanine. Treatment should be discontinued on suspicion or evidence of these adverse reactions.

Patients with inflammatory bowel disease are at risk of developing nephrolithiasis. Cases of nephrolithiasis with mesalazine content have been reported during treatment with mesalazine. Adequate fluid intake must be ensured during treatment.

Follow-up tests are recommended 14 days after commencement of treatment, then a further two to three tests at intervals of 4 weeks. If the findings are normal, follow-up tests should be carried out every three months. If additional symptoms occur, these tests should be performed immediately.

INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

Combination therapy with PENTASA® and azathioprine, or 6-mercaptopurine or thioguanine have in several studies shown a higher frequency of myelosuppressive effects, and an interaction seems to exist, however, the mechanism behind the interaction is not fully established. Regular monitoring of white blood cells is recommended and dosage regime of thiopurines should be adjusted accordingly.

There is weak evidence that mesalazine might decrease the anticoagulant effect of warfarin.

FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

PENTASA® should be used with caution during pregnancy and lactation and only if the potential benefits outweigh the possible hazards in the opinion of the physician.

Pregnancy

Pregnancy category: B

Mesalazine is known to cross the placental barrier and its concentration in umbilical cord plasma is lower than the concentration in maternal plasma. The metabolite acetyl-mesalazine is found at similar concentrations in umbilical cord and maternal plasma. Animal studies on oral mesalazine do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo-fetal development, parturition or postnatal development. There are no adequate and well controlled studies of PENTASA® use in pregnant women. Limited published human data on mesalazine show no increase in the overall rate of congenital malformations. Some data show an increased rate of preterm birth, stillbirth, and low birth weight; however, these adverse pregnancy outcomes are also associated with active inflammatory bowel disease. Blood disorders (pancytopenia, leucopenia, thrombocytopenia, anaemia) have been reported in new-borns of mothers being treated with PENTASA®.

In one single case after long-term use of a high dose of mesalazine (2-4g, orally) during pregnancy, renal failure in a neonate was reported.

Breastfeeding

Mesalazine is excreted in breast milk. The mesalazine concentration in breast milk is lower than in maternal blood, whereas the metabolite acetyl-mesalazine appears in similar or increased concentrations. There is limited experience of the use of oral mesalazine in lactating women. No controlled studies with PENTASA® during breast-feeding have been carried out. Hypersensitivity reactions like diarrhoea in the infant cannot be excluded. If the infant develops diarrhoea, breast-feeding should be discontinued.

Fertility

Animal data on mesalazine show no effect on male and female fertility.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Treatment with PENTASA® is unlikely to affect the ability to drive and/or use machines.

UNDESIRABLE EFFECTS

The most frequent adverse reactions seen in clinical trials are diarrhoea, nausea, abdominal pain, headache, vomiting, and rash.

Hypersensitivity reactions and drug fever may occasionally occur, and severe cutaneous adverse reactions, including SJS and TEN, have been reported in association with mesalazine treatment (see section SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE).

Frequency of adverse effects, based on clinical trials and reports from post-marketing surveillance:

MedDRA Organ Class	Common (≥1/100 to <1/10)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Very rare (<1/10,000)	Not known (cannot be estimated from the available data)
Blood and the lymphatic system disorders			Altered blood counts (anaemia, aplastic anaemia, agranulocytosis, neutropenia, leukopenia (including granulocytopenia), pancytopenia, thrombocytopenia and eosinophilia (as part of an allergic reaction))	
Immune system disorders			Hypersensitivity reaction including anaphylactic reaction, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)	
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	Peripheral neuropathy	
Cardiac disorders		Myo* and pericarditis*		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Allergic and fibrotic lung reactions (including dyspnoea, coughing, bronchospasm, allergic alveolitis), pulmonary eosinophilia, interstitial lung disease, pulmonary infiltration, pneumonitis	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, abdominal pain, nausea, vomiting, flatulence	Increased amylase, acute pancreatitis*	Pancolitis	
Hepato-biliary disorders			Increase in transaminases, increase in cholestasis parameters (e.g. alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase and bilirubin), hepatotoxicity (incl. hepatitis*, cholestatic hepatitis, cirrhosis, hepatic failure)	

MedDRA Organ Class	Common (≥1/100 to <1/10)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Very rare (<1/10,000)	Not known (cannot be estimated from the available data)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash (incl. urticaria, erythematous rash)	Photosensitivity*	Alopecia reversible, dermatitis allergic, erythema multiforme	Stevens-Johns on Syndrome (SJS)/Toxic epidermal necrolysis (TEN)
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders			Myalgia, arthralgia, lupus erythematosus-like syndrome (systemic lupus erythematosus)	
Renal and urinary disorders			Renal function impairment (incl. acute and chronic interstitial nephritis*, nephrotic syndrome, renal insufficiency) Urine discolouration	Nephrolithiasis ***
Reproductive system disorders			Oligospermia (reversible)	
General disorders and administration site conditions			Drug fever	

(*) The mechanism of mesalazine-induced myo- and pericarditis, pancreatitis, nephritis and hepatitis is unknown, but it might be of allergic origin.

(**) Photosensitivity: More severe reactions are reported in patients with pre-existing skin conditions such as atopic dermatitis and atopic eczema.

(***) See section SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE for further information.

It is important to note that several of these disorders can also be attributed to the inflammatory bowel disease itself.

OVERDOSE

Acute experience in animals:

Single oral doses of mesalazine up to 5 g/kg in pigs or a single intravenous dose of mesalazine at 920 mg/kg in rats were not lethal.

Human experience:

There is limited clinical experience with overdose of PENTASA® which do not indicate renal or hepatic toxicity. Since PENTASA® is an amino salicylate, symptoms of salicylate toxicity may occur.

There have been reports of patients taking daily doses of 8 grams for a month without any adverse events.

There is no specific antidote and the management of overdose is supportive and symptomatic. The treatment at the hospital includes close monitoring of renal function.

PHARMACODYNAMICS PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Intestinal anti-inflammatory agents (A07 EC02).

Mechanism of action and pharmacodynamic effects: It has been established that mesalazine is the active component of sulfasalazine, which is used for the treatment of ulcerative colitis. Based on clinical results, the therapeutic value of mesalazine after oral administration appears to be due to local effect on the inflamed intestinal tissue, rather than to systemic effect. There is information suggesting that severity of colonic inflammation in ulcerative colitis patients treated with mesalazine is inversely correlated with mucosal concentrations of mesalamine.

Increased leucocyte migration, abnormal cytokine production, increased production of arachidonic acid metabolites, particularly leukotriene B4, and increased free radical formation in the inflamed intestinal tissue

are all present in patients with IBD. The mechanism of action of mesalazine is not fully understood although mechanisms such as activation of the γ -form of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR- γ) and inhibition of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) in the intestinal mucosa have been implicated. Mesalazine has in-vitro and in-vivo pharmacological effects that inhibit leucocyte chemotaxis, decrease cytokine and leucotriene production, and scavenge for free radicals. It is currently unknown which, if any, of these mechanisms play a predominant role in the clinical efficacy of mesalazine.

The risk of colorectal cancer (CRC) is slightly increased in ulcerative colitis. Observed effects of mesalazine in experimental models and patient biopsies support the role of mesalazine in prevention of colitis-associated CRC, with down regulation of both inflammation dependent and non-inflammation dependent signaling pathways involved in the development of colitis-associated CRC.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

General characteristics of the active substance

Disposition and local availability:

The therapeutic activity of mesalazine most likely depends on a local contact of the drug with the diseased area of the intestinal mucosa.

PENTASA® prolonged release granules consist of ethylcellulose-coated microgranules of mesalazine. The tablet disintegrate upon administration to coated microgranules and enter the duodenum within an hour of administration, independent of food co-administration. Mesalazine is continuously released from the coated microgranules throughout the gastrointestinal tract in any enteral pH conditions.

Absorption:

Bioavailability of PENTASA® after oral administration can be estimated to approx. 30%, based on urine recovery data in healthy volunteers. Maximum plasma concentrations are seen 1-6 hours post-dose. A once-daily dosing regimen of mesalazine (1x4 g/d) and a twice-daily dosage (2x2 g/d) results in a comparable systemic exposure (AUC) over 24 hours and indicate a continuous release of mesalazine from the formulation over the treatment period. Steady-state is reached after a treatment period of 5 days following oral administration.

	Single dose		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

Molecular weight of mesalazine: 153.13 g/mol; Ac-mesalazine: 195.17 g/mol.

The transit and release of mesalazine after oral administration are independent of food co-administration, whereas the systemic exposure may be increased.

Distribution:

Protein binding of mesalazine is approximately 50% and of acetyl-mesalazine about 80%.

Metabolism:

Mesalazine is metabolised both pre-systemically by the intestinal mucosa and systemically in the liver to N-acetyl-mesalazine (acetyl-mesalazine) principally by NAT-1. Some acetylation also occurs through the action of colonic bacteria. The acetylation seems to be independent of the acetylator phenotype of the patient. The metabolic ratio of acetyl-mesalazine to mesalazine in plasma after oral administration ranges from 3.5 to 1.3 after daily doses of 500mgx3 and 2gx3, respectively, implying a dose-dependent acetylation which may be subject to saturation.

Elimination:

Due to the continuous release of mesalazine from PENTASA® throughout the gastrointestinal tract, the elimination half-life cannot be determined after oral administration. However, once the formulation is not present in the GI tract elimination will follow the plasma half-life of orally or iv administered uncoated mesalazine, which is approximately 40 minutes and for acetyl-mesalazine approximately 70 minutes.

Characteristics in patients

Pathophysiological changes such as diarrhoea and increased bowel acidity observed during active

inflammatory bowel disease has only a minor impact on the delivery of mesalazine to the intestinal mucosa after oral administration. A urine excretion 20-25% of the daily dose has been observed in subjects with accelerated intestinal transit. Likewise, a corresponding increase in faecal excretion has been seen.

PRECLINICAL SAFETY DATA

Toxic renal effects have been demonstrated in all species tested. Rat and monkey dosages and plasma concentrations at the No Observed Adverse Effect Levels (NOAELs) exceed those used in humans by a factor of 2-7.2.

No significant toxicity associated with the gastrointestinal tract, liver or haematopoietic system in animals has been observed.

In vitro test systems and in-vivo studies showed no evidence of mutagenic or clastogenic effects. Studies of the tumourigenic potential carried out in mice and rats showed no evidence of any substance-related increase in the incidence of tumours.

Animal studies on oral mesalazine do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility, pregnancy, embryo-foetal development, parturition or postnatal development.

Mesalazine is deemed not to pose a risk to the environment at the doses prescribed for use in patients.

LIST OF EXCIPIENTS

Ethylcellulose, povidone

SHELF LIFE

Please see the package.

SPECIAL PRECAUTIONS FOR STORAGE

Store below 30°C. Store in the original package, as the product is sensitive to light. Do not freeze.

NATURE AND CONTENTS OF CONTAINER

Individually packed sachets of aluminium foil.

SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL

No special requirements.

Any unused product or waste should be disposed of in accordance with local requirements.

MANUFACTURER

Ferring International Center SA

Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162 Saint-Prex, Switzerland



行政院衛生署藥品許可證

衛署藥輸字第 024962 號

簽審文件號碼：DHA00202496205

中文名稱：頗得斯安 持續性藥效顆粒劑 2g

英文名稱：PENTASA Sachet, Prolonged Release Granules, 2g

類別：本藥須由醫師處方使用

藥商名稱：輝凌藥品股份有限公司

劑型：顆粒劑

製造廠名稱：(GRANULATION)
QPHARMA AB

包裝種類：1000 公克以下鋁箔小包

製造廠地址：AGNESLUNDSVAGEN 27,
201 25 MALMO, SWEDEN
續如後

處方：

Each Sachet contains：

Mesalazine.....2000 mg

適應症：潰瘍性結腸炎。

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

行政院衛生署署長

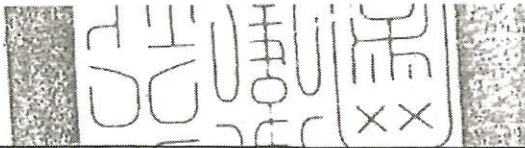
葉金川



發證日期 玖拾捌 年 壹 月 拾陸 日
有效日期 壹佰零參 年 壹 月 拾陸 日

核准 展 延 至	 108 年 1 月 16 日	 115 年 1 月 16 日	年 月 日	年 月 日
文號	26005665	1076027709		

E 005876



變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期	變更事項核准文號核准日期
製造廠變更 FERRING INTERNATIONAL CENTER SA CHEMIN DE LA VERGOGNAUSAZ 50, CH-1162 SAINT-PREX, SWITZERLAND 共 1015040116 行政院衛生署 102.3.18 他					

(COATING OF GRANULES, PACKAGING, BATCH RELEASE)
FERRING INTERNATIONAL CENTER SA
CHEMIN DE LA VERGOGNAUSAZ 50, CH-1162 SAINT-PREX, SWITZERLAND