

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pentasa 1 g ilgstošās darbības granulas

Pentasa 2 g ilgstošās darbības granulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena paciņa ar ilgstošās darbības granulām satur 1 g vai 2 g mesalazīna (*Mesalazinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības granulas; iepakojumā ir viena deva.

Balti-pelēkas līdz balti-brūnas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Viegla līdz vidēji smaga čūlainā kolīta un Krona slimības ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Čūlainais kolīts

Akūtā gadījumā

Pieaugušajiem: individuāla deva. Līdz 4 g mesalazīna vienu reizi dienā vai dalot vairākās reizes devās.

Balstterapijai

Pieaugušajiem: individuāla deva. Ieteicamā deva: 2 g mesalazīna vienu reizi dienā. Var lietot arī dalot vairākās reizes devās.

Krona slimība

Akūtā gadījumā

Pieaugušajiem: individuāla deva. Līdz 4 g mesalazīna dienā, dalot vairākās reizes devās.

Balstterapijai

Pieaugušajiem: individuāla deva. Līdz 4 g mesalazīna dienā, dalot vairākās reizes devās.

Pediatriskā populācija

Ir pieejama tikai ierobežota informācija par mesalazīna iedarbību bērniem no 6 līdz 18 gadu vecumam.

Čūlainais kolīts

Akūtā gadījumā

Bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem: individuāla deva. Ieteicamā sākumdeva: 30-50 mg mesalazīna/kg ķermeņa masas dienā, dalot vairākās reizes devās. Maksimālā deva: 75 mg mesalazīna/kg ķermeņa masas dienā. Kopējā deva nedrīkst pārsniegt 4 g mesalazīna dienā (maksimālā deva pieaugušajiem).

Balstterapijai

Bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem: individuāla deva. Ieteicamā sākumdeva: 15-30 mg mesalazīna/kg ķermeņa masas dienā, dalot vairākās reizes devās. Kopējā deva nedrīkst pārsniegt 2 g mesalazīna dienā (ieteicamā deva pieaugušajiem).
Kopumā tiek ieteikts, ka bērniem ar ķermeņa masu līdz 40 kg var lietot pusi no pieaugušo devas; un normālu pieaugušo devu tiem, kuriem ķermeņa masa ir virs 40 kg.

Krona slimība

Akūtā gadījumā

Bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem: individuāla deva. Ieteicamā sākumdeva: 30-50 mg mesalazīna/kg ķermeņa masas dienā, dalot vairākās reizes devās. Maksimālā deva: 75 mg mesalazīna/kg ķermeņa masas dienā. Kopējā deva nedrīkst pārsniegt 4 g mesalazīna dienā (maksimālā deva pieaugušajiem).

Balstterapijai

Bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem: individuāla deva. Ieteicamā sākumdeva: 15-30 mg mesalazīna/kg ķermeņa masas dienā, dalot vairākās reizes devās. Kopējā deva nedrīkst pārsniegt 4 g mesalazīna dienā (ieteicamā deva pieaugušajiem).
Kopumā tiek ieteikts, ka bērniem ar ķermeņa masu līdz 40 kg var lietot pusi no pieaugušo devas; un normālu pieaugušo devu tiem, kuriem ķermeņa masa ir virs 40 kg.

Lietošanas veids

Granulas nedrīkst sakošļāt. Pacīņas saturs jāuzber uz mēles un jānorij, uzdzerot nedaudz ūdens vai sulas. Kā alternatīvu, pacīņas saturu var lietot kopā ar jogurtu un nekavējoties to norīt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret mesalazīnu, salicilātiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagi aknu vai nieru funkciju traucējumi.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pentasa var lietot vairumam pacientu, kuri nepanes sulfasalazīnu vai kuriem ir paaugstināta jutība pret to. Tomēr, lietojot pacientiem, kuriem ir alerģija pret sulfasalazīnu, jāievēro piesardzība (alerģijas pret salicilātiem risks).

Saistībā ar mesalazīna lietošanu ziņots par smagām nevēlamajām ādas blakusparādībām (*Severe cutaneous adverse reactions, SCAR*), tai skaitā zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem

simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN).

Akūtu nepanesības reakciju gadījumā, piemēram, vēdera kolikas, akūtas vēdera sāpes, drudzis un stipras galvas sāpes un/vai tiklīdz pirmo reizi parādās smagu ādas reakciju pazīmes un simptomi, piemēram, izsitumi uz ādas, gļotādas bojājumi vai kāda cita paaugstinātas jutības pazīmes, terapija nekavējoties jāpārtrauc.

Ārstējot pacientus, kuriem ir aknu funkcijas traucējumi, jāievēro piesardzība. Pirms terapijas sākšanas un tās laikā pēc ārsta ieskatiem nepieciešams noteikt aknu darbības rādītājus, piemēram, A1AT vai AsAT.

Zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem ir nieru funkcijas traucējumi. Nieru funkcijas regulāri jākontrolē, piemēram, novērtējot kreatinīna līmeni serumā, it īpaši ārstēšanas sākumfāzē. Urīna analīzes (teststrēmeles) jāveic pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā atbilstoši ārstējošā ārsta ieskatiem. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas nieru funkcijas traucējumi, jāpieļauj mesalazīna radītas nefrotoksicitātes iespēja. Citu nefrotoksisku zāļu, piemēram, NSPL un azatioprīna vienlaicīga lietošana var palielināt nieru reakciju risku.

Pacientiem ar plaušu slimībām, īpaši ar astmu, nepieciešama īpaši rūpīga uzraudzība ārstēšanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dati liecina, ka retos gadījumos konstatētas mesalazīna radītas kardiālas paaugstinātas jutības reakcijas (mio- un perikardīts). Ļoti reti ziņots par nopietnām asins ainas pārmaiņām mesalazīna terapijas gadījumā. Pirms ārstēšanas sākuma, kā arī tās laikā pēc ārstējošā ārsta ieskata ieteicamas asins analīzes, nosakot asins ainu ar leukocitāro formulu. Kā minēts 4.5. apakšpunktā "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi", pacientiem, kas azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu, vai tioguanīnu lieto vienlaikus ar mesalazīnu, var palielināties asins ainas pārmaiņu risks. Ja radušās aizdomas par šādām blakusparādībām, ārstēšana jāpārtrauc.

Lietojot mesalazīnu, ziņots par nefrolitiāzes gadījumiem, tostarp par nierakmeņiem ar 100% mesalazīna saturu. Terapijas laikā ieteicams uzņemt pietiekamu šķidruma daudzumu.

Saskaņā ar ieteikumiem nākamās analīzes ieteicams veikt 14 dienas pēc ārstēšanas sākuma un vēl divas līdz trīs reizes ar 4 nedēļu ilgiem starplaikiem. Ja šie rezultāti ir normāli, nākamās analīzes jāveic ik pēc 3 mēnešiem. Ja parādās jauni simptomi, analīzes jāveic nekavējoties.

Mesalazīns var izraisīt urīna krāsas maiņu uz sarkanbrūnu pēc saskares ar nātrija hipohlorītu saturošu balinātāju (piemēram, tualetēs, kas tīrītas ar nātrija hipohlorītu, ko satur daži balinošie līdzekļi).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vairākos pētījumos ir pierādīts, ka mesalazīna un azatioprīna vai 6-merkaptopurīna vai tioguanīna kombinētajai terapijai ir raksturīga lielāka mielosupresīva darbība, un, iespējams, eksistē mijiedarbība, tomēr mijiedarbības mehānisms nav pilnīgi noskaidrots. Regulāri jākontrolē leukocītu skaits un attiecīgi jāpielāgo tiopurīna devas.

Pierādījumu, ka mesalazīns var samazināt varfarīna antikoagulanta iedarbību, ir maz.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecības un barošanas ar krūti laikā Pentasa jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja pēc ārsta uzskata terapijas ieguvums ir lielāks par iespējamo risku.

Grūtniecība

Mesalazīns šķērso placentāro barjeru un tā koncentrācija nabassaites plazmā ir mazāka nekā koncentrācija mātes plazmā. Tādā pašā koncentrācijā nabassaites un mātes plazmā ir atrodams arī metabolīts acetilmesalazīns. Pētījumos ar dzīvniekiem iekšķīgi lietojamajam mesalazīnam nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu par Pentasa ietekmi uz grūtniecību sievietēm. Ierobežoti publicētie dati par mesalazīna lietošanu cilvēkiem neuzrāda paaugstinātu kopējo koeficientu iedzimtajām anomālijām. Daži dati liecina par palielinātu priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu skaitu, kā arī samazinātu jaundzimušo ķermeņa masu, tomēr šis nelabvēlīgais grūtniecības iznākums var būt saistīts arī ar aktīvu iekaisīgu zarnu slimību. Jaundzimušajiem, kuru mātes ārstētas ar Pentasa, ir ziņots par hematoloģiskiem traucējumiem (pārcitopēniju, leikopēniju, trombocitopēniju, anēmiju).

Vienā gadījumā pēc ilgstošas lielas mesalazīna devas lietošanas (2 – 4g iekšķīgi) grūtniecības laikā tika ziņots par jaundzimušā nieru mazspēju.

Barošana ar krūti

Mesalazīns nokļūst mātes pienā. Mesalazīna koncentrācija mātes pienā ir mazāka nekā mātes asinīs, bet metabolīta acetilmesalazīna koncentrācija ir līdzīga vai lielāka. Mesalazīna perorālas lietošanas pieredze barošanas ar krūti laikā ir ierobežota. Kontrolēti pētījumi ar Pentasa barošanas ar krūti laikā nav veikti. Nevar izslēgt paaugstinātas jutības reakcijas zīdainim, piemēram, caureju. Ja zīdainim attīstās caureja, barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par mesalazīna lietošanu dzīvniekiem neuzrādīja ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pentasa neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādībasDrošuma profila kopsavilkums

Biežākās klīniskos pētījumos novērotās blakusparādības ir caureja, slikta dūša, sāpes vēderā, galvassāpes, vemšana un izsitumi. Dažkārt var rasties paaugstinātas jutības reakcijas un zāļu izraisīts drudzis. Saistībā ar mesalazīna lietošanu ziņots par smagām nevēlamām ādas blakusparādībām (SCAR), tai skaitā zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību biežums, pamatojoties uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas uzraudzības datiem

Orgānu sistēma	Bieži ($\geq 1/100$ līdz < 1/10)	Reti ($\geq 1/10000$ līdz < 1/1000)	Ļoti reti ($< 1/10000$)	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			asins traucējumi, tādi kā izmainīta asins aina: anēmija, aplastiskā anēmija, agranulocitoze,	

			neitropēnija, leikopēnija (tostarp granulocitopēnija), pancitopēnija, trombocitopēnija un eozinofilija (alerģiskas reakcijas sastāvdaļa)	
Imūnās sistēmas traucējumi			hipersensitivitātes reakcijas, tostarp anafilaktiskais šoks	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	reibonis	perifēra neiropātija	
Sirds funkcijas traucējumi		mio- un perikardīts*		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			alerģiskas un fibrotiskas plaušu reakcijas (tostarp aizdusa, klepus, bronhospazmas, alerģisks alveolīts, pulmonāla eozinofilija, intersticiāla plaušu slimība, pulmonāla infiltrācija, pneimonīts)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, gāzu uzkrāšanās	paaugstināts amilāzes līmenis, akūts pankreatīts*	pankolīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			transamināžu līmeņa palielināšanās, holestāzes parametru palielināšanās (piem., sārmainā fosfatāze, gamma- glutamilttransferāze un bilirubīns), hepatotoksicitāte (tostarp hepatīts*, holestātisks hepatīts, ciroze, aknu mazspēja)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi (tostarp nātrene, eritematozi izsitumi)	fotosensitivitāte**	atgriezeniska alopēcija, alerģisks dermatīts, multiformā eritēma	Stīvensa- Džonsona sindroms (SJS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN), zāļu

				izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			mialģija, artralģija, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms (sistēmiskā sarkanā vilkēde)	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			nieru funkcijas traucējumi (tostarp intersticiāls nefrīts*, nefrotiskais sindroms, nieru mazspēja)	nefrolitiāze***, urīna krāsas pārmaiņas***
Reproduktīvās sistēmas traucējumi			oligospermija (atgriezeniska)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			zāļu izraisīts drudzis	

(*) Mesalazīna radīta mio- un perikardīta, pankreatīta, nefrīta un hepatīta mehānisms nav zināms, bet varētu būt alerģiskas izcelsmes.

(**) Fotosensitivitāte: par smagākām reakcijām ziņots pacientiem ar jau esošām ādas slimībām, piemēram, atopisko dermatītu un atopisko ekzēmu.

(***) Sīkāku informāciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ir svarīgi piebilst, ka vairākas no šīm blakusparādībām var būt attiecināmas arī uz iekaisīgu zarnu slimību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu Valsts aģentūrai, Jersikas iela 15, Rīga LV-1003, Latvija. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze, lietojot dzīvniekiem: mesalazīna vienreizēja deva 920 mg/kg i/v žurkām un līdz 5 g/kg p/o cūkām nebija letāla.

Pieredze, lietojot cilvēkiem: klīniskā pieredze ar Pentasa pārdozēšanu ir ierobežota un neliecina par nieru vai aknu toksicitāti. Tā kā Pentasa ir aminosalicilāts, var parādīties arī simptomi, kas saistīti ar salicilātu toksicitāti (piem., skābju-bāzu līdzsvara traucējumi, hiperventilācija, plaušu tūska, vemšana, dehidratācija un hipoglikēmija). Salicilātu pārdozēšanas simptomi ir labi aprakstīti literatūrā.

Ir bijuši ziņojumi par pacientiem, kas bez blakusparādībām lietojuši dienas devu 8 gramus vienu mēnesi.

Specifiska antidota nav, un terapija ir simptomātiska un atbalstoša. Ārstēšana stacionārā ar rūpīgu nieru funkcijas kontroli.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi zarnu iekaisuma ārstēšanai, aminosalicilskābe un līdzīgas vielas. ATĶ kods: A07E C02.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Mesalazīns ir sulfasalazīna, ko ilgstoši lieto čūlainā kolīta un Krona slimības ārstēšanai, aktīvā sastāvdaļa.

Pamatojoties uz klīniskiem rezultātiem, mesalazīna terapeitisko darbību pēc iekšķīgas un rektālas lietošanas drīzāk nosaka lokāla ietekme uz iekaisušajiem zarnu audiem, nevis sistēmiska iedarbība. Ir pieejama informācija, kas liecina, ka čūlainā kolīta pacientiem, kuri ārstēti ar mesalazīnu, zarnu iekaisuma smagums apgriezti korelē ar mezalamīna koncentrāciju zarnu gļotādā.

Iekaisīgai zarnu slimībai ir raksturīga leukocītu pastiprināta migrācija, citokīnu patoloģiska veidošanās, arahidonskābes metabolītu (it īpaši B4 leukotriēna) pastiprināta veidošanās un brīvo radikāļu pastiprināta rašanās iekaisušajos zarnu audos. Mesalazīna darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs, kaut arī ir zināms, ka ir iesaistīti tādi mehānismi, kā, piemēram, peroksisomu proliferāciju aktivējoša gamma receptora (PPAR gamma) aktivācija un nukleārā faktora kappa B (NF -kB) inhibīcija zarnu gļotādā. Mesalazīnam raksturīga farmakoloģiska darbība, kas nomāc leukocītu hemotaksi, mazina citokīnu un leukotriēnu veidošanos un izvada brīvos radikāļus *in vitro* un *in vivo*. Patlaban nav zināms, vai kādam no šiem darbības mehānismiem ir dominējošā loma mesalazīna klīniskajā efektivitātē.

Čūlainā kolīta gadījumā ir nedaudz paaugstināts kolorektālā vēža risks (*colorectal cancer* - CRC). Eksperimentālos modeļos ar mesalazīnu ir novērots, un to atbalsta arī pacientu biopsijas, ka mesalazīnam ir zināma loma ar čūlaino kolītu saistītā kolorektāla vēža (CRC) samazināšanā, ietekmējot gan no iekaisuma atkarīgos, gan no iekaisuma neatkarīgos ar čūlaino kolītu saistītos kolorektālā vēža veidošanās ceļus. Tomēr metaanalīzes dati, tostarp, gan no pētījuma pacientiem, gan vispārējās populācijas, sniedz pretrunīgu klīnisko informāciju par mesalazīna labvēlīgo ietekmi uz kancerogenitātes riska samazināšanu, kas saistīts ar čūlaino kolītu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Aktīvās vielas vispārējs raksturojums

Ļoti iespējams, ka mesalazīna terapeitiskā iedarbība ir atkarīga no tā lokālas saskares ar slimības skarto apvidu zarnu gļotādā.

Pentasa ilgstošās darbības granulas sastāv no mesalazīna mikrogranulām etilcelulozes apvalkā. Vienas stundas laikā pēc iekšķīgas lietošanas mikrogranulas nokļūst divpadsmitpirkstu zarnā neatkarīgi no tā, vai vienlaikus tiek lietots uzturs. Pēc lietošanas mesalazīns nepārtraukti izdalās no atsevišķām mikrogranulām visā zarnu garumā un pie jebkura zarnu pH.

Uzsūkšanās

Pamatojoties uz veselu brīvprātīgo urīna analīžu datiem, 30% iekšķīgi lietotas devas tiek absorbēta, pārsvarā tievajās zarnās. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek konstatēta 1-6 stundas pēc devas lietošanas. Lietojot mesalazīnu vienreiz dienā (1×4 g/d) un divreiz dienā (2×2 g/d), abas devas rada līdzīgu sistēmisko iedarbību (AUC) 24 stundu laikā, kas norāda uz nepārtrauktu mesalazīna atbrīvošanos no mikrogranulām ārstēšanās perioda laikā. Stabils koncentrācijas stāvoklis, lietojot zāles iekšķīgi, tiek sasniegts pēc 5 dienu ārstēšanās perioda.

	Viena deva		Stabils stāvoklis	
	C_{max} (ng/ml)	AUC 0 -24 (h ng/ml)	C_{max} (ng/ml)	AUC 0 -24 (h ng/ml)
Mesalazīns				
2 g divreiz dienā	5103,51	36,456	6803,70	57,519
4 g vienreiz dienā	8561,36	35,657	9742,51	50,742

Mesalazīna molekulārā masa: 153,13 g/mol; Ac- mesalazmīns: 195,17 g/mol

C_{max} vidējā vielas augstākā koncentrācija plazmā; AUC laukums zem koncentrācijas/laika attiecības līknes

Mesalazīna pārvietošanās un atbrīvošanās pēc iekšķīgas lietošanas nav atkarīga no uztura vienlaikus lietošanas, turpretim sistēmiska iedarbība var palielināties.

Izkliede

Mesalazīna saistīšanās ar proteīniem ir apmēram 50%, acetilmesalazīna – apmēram 80%.

Biotransformācija

Mesalazīns tiek metabolizēts galvenokārt ar NAT 1 (arilamīna N acetiltransferāzi) par N-acetilmesalazīnu (acetilmesalazīnu), gan presistēmiski zarnu gļotādā, gan sistēmiski aknās. Acetilēšana daļēji noris arī resno zarnu baktēriju ietekmē. Šķiet, ka acetilēšana nav atkarīga no pacienta acetilatora fenotipa.

Metabolizācijas attiecība acetilmesalazīnam pret mesalazīnu plazmā, pēc iekšķīgas lietošanas, ir robežās no 3,5 līdz 1,3 attiecīgi pēc dienas devas 500 mg x 3 un 2 g x 3, norādot par acetilēšanas atkarību no devas, ņemot vērā piesātinājumu.

Eliminācija

Tā kā mesalazīns no Pentasa nepārtraukti izdalās caur kuņģa un zarnu traktu, nevar noteikt eliminācijas pusperiodu pēc perorālas lietošanas. Tomēr tad, kad zāles nav sastopamas gastrointestinālajā traktā, eliminācija būs līdzīga iekšķīgi lietotas neapvalkotas mesalazīna zāļu formas vai i/v ievadītu zāļu eliminācijai- eliminācijas pusperiods plazmā mesalazīnam ir apmēram 40 minūtes un acetilmesalazīnam apmēram 70 minūtes.

Raksturīgās iezīmes, lietojot pacientiem

Mesalazīna atbrīvošanās pēc iekšķīgas lietošanas tikai nedaudz ietekmē patofizioloģiskas pārmaiņas, kas novērotas aktīvas iekaisīgas zarnu slimības gadījumā, piemēram, caureja un palielināta zarnu aciditāte. Personām ar palielinātu zarnu motilitāti novērota 20-25% dienas devas izdalīšanās ar urīnu. Tāpat novērota atbilstoša fekālas ekskrecijas palielināšanās.

Pacientiem ar aknu un nieru funkciju traucējumiem mesalazīna eliminācijas ātruma samazināšanās un sistēmiskās koncentrācijas palielināšanās var radīt nefrotoksisku blakusparādību riska palielināšanos.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Visām pārbaudītajām sugām tika pierādīta toksiska ietekme uz nierēm. Devas un plazmas koncentrācija žurkām un pērtiķiem līmenī, kad netika novērotas blakusparādības (*No Observed Adverse Effect Levels (NOAELs)*), 2-7,2 reizes pārsniedza cilvēkiem lietotās terapeitiskās devas.

Dzīvniekiem netika novērota ievērojama toksiska ietekme uz kuņģa un zarnu traktu, aknām un asinsrades sistēmu.

In vitro pārbaudes un pētījumi *in vivo* nav pierādījuši mutagēnisku vai klastogēnisku iedarbību. Pētījumi par potenciālo tumorigenitāti uz pelēm un žurkām nav pierādījuši aktīvās vielas izraisītu audzēju rašanās biežuma pieaugumu.

Pētījumi ar dzīvniekiem un perorāli lietojamu mesalazīnu neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti, grūtniecību, embrija un augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību.

Tiek uzskatīts, ka mesalazīns nerada risku videi, lietojot pacientiem izrakstītās devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Etilceluloze, povidons.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Granulas jālieto tūlīt pēc paciņas atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienu devu saturoša poliestera/zema blīvuma polietilēna/alumīnija folijas paciņa.

Iepakojuma lielums (1 g):

1 x 50 paciņas

2 x 50 paciņas

3 x 50 paciņas

1 x 120 paciņas

Iepakojuma lielums (2 g):

1 x 60 paciņas

1 x 10 paciņas

1 x 120 paciņas

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

10-0562
10-0563

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 22. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 12. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2023