

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pentasa 1 g supozitoriji

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 supozitorijs satur 1 g mesalazīna (*Mesalazinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Supozitoriji.

Balti vai dzeltenbrūni, iegareni supozitoriji.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Čūlainais proktīts.

4.2. Devas un lietošanas veids

Rektālai lietošanai.

1 g (1 supozitorijs) 1-2 reizes dienā.

Gados vecākiem pacientiem: nav nepieciešama devas samazināšana.

Bērniem un pusaudžiem: par iedarbību bērniem ir maz pieredzes un ierobežota dokumentācija.

Pirms supozitorija ievadīšanas ieteicams apmeklēt tualeti.

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 funkciju traucējumi, jāievēro piesardzība. Pirms terapijas uzsākšanas, tās laikā un pēc ārsta uzskatiem arī vēlāk nepieciešams noteikt aknu funkcionālos rādītājus, tādus kā ALAT, AsAT.

Zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem ir nieru funkciju 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 funkciju traucējumi, jāpieļauj mesalazīna radītas nefrotoksicitātes iespēja. Citu nefrotoksisku medikamentu, piemēram, NSPL un azatioprīna vienlaicīga lietošana var palielināt nieru reakciju risku.

Pacientiem ar plaušu slimībām, īpaši ar astmu, nepieciešama īpaši cieša 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 izvēles jāveic asins analīzes, nosakot leukocitāro formulu. Kā minēts mijiedarbības sadaļā, pacientiem, kuri vienlaikus lieto azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu vai tioguanīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu) un 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 nedēļas 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.

Ir maz pierādījumu, ka mesalazīns var samazināt varfarīna antikoagulanta iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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

Grūtniecība

Mesalazīns šķērso placentāro barjeru un tā koncentrācija nabassaites plazmā ir viena desmitā daļa no koncentrācijas mātes plazmā. Tādā pašā koncentrācijā arī metabolīts acetilmesalazīns ir atrodams nabassaites un mātes plazmā. Pētījumos ar dzīvniekiem iekšķīgi lietojamajam mesalazīnam nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz grūtniecību, embriionālo/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.

Ir informācija par hematoloģiskiem traucējumiem (leikopēniju, trombocitopēniju, anēmiju), kas konstatēti jaundzimušiem, kuru mātes tikušas ārstētas ar Pentasa.

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, barojot ar krūti, nav veikti. Nevar izslēgt paaugstinātas jutības reakcijas zīdāinim, piemēram, caureju. Ja zīdāinim 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 blakusparādības

Drošuma 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), pāncitopēnija, trombocitopēnija un eozinofilija (alerģiskas reakcijas sastāvdaļa)	
Imūnās sistēmas traucējumi			hipersensitivitātes reakcijas, tostarp anafilaktiskais šoks	
Nervu sistēmas	galvassāpes	reibonis	perifēra neiropātija	

traucējumi				
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 alopecija, 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	diskomforts anālās		zāļu izraisīts drudzis	

un reakcijas ievadīšanas vietā	atveres rajonā un kairinājums ievadīšanas vietā, nieze (anālā), rektāls tenesms			
--------------------------------	---	--	--	--

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

(**) 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 ielā 15, Rīgā, LV 1003. 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: ir ierobežota klīniskā pieredze ar Pentasa pārdozēšanu, kas 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 pārdozēšanas gadījumā terapija ir simptomātiska un atbalstoša. Ārstēšana stacionārā ar rūpīgu nieru funkciju 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 sulfasalazīns, 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.

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 supozitoriju lietošana rada augstu mesalazīna koncentrāciju taisnajā zarnā un mazu sistēmisku absorbciju.

Uzsūkšanās

Pēc rektālas lietošanas absorbcija ir maza, bet atkarīga no devas, zāļu formas un izplatīšanās apjoma. Pamatojoties uz veselu brīvprātīgo urīna analīžu datiem, līdzsvara koncentrācijā, ko sasniedza, lietojot 2 g (1g x 2) dienā, absorbcija bija apmēram 10%.

Izklīde

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

Pacientiem ar palielinātu zarnu motilitāti novērota sistēmiskās absorbcijas samazināšanās. Tāpat novērota atbilstoša fekālas ekskrecijas palielināšanās.

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

Povidons, makrogols 6000, magnija stearāts, talks.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dubultas alumīnija folijas blisteri. Iepakojumā ir 28 supozitoriji.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

97-0616

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 03.12.1997.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 02.02.2009.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2023