

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pentasa 500 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 tablete satur 500 mg mesalazīna (*Mesalazinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tabletes.

Pelēkbaltas vai gaišbrūnas, apaļas tabletes ar dalījuma līniju un marķējumu „500 mg” vienā pusē un „PENTASA” otrā pusē. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās 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 kolītsAkūtā 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 slimībaAkūtā 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

Ilgstošās darbības tabletes nedrīkst sakošļāt. Lai atvieglotu norīšanu, tabletes var disperģēt 50 ml auksta ūdens tieši pirms lietošanas.

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 (5-aminosalicilskābi) 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 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 ieskatiem jāveic asins analīzes, nosakot leukocitāro formulu. Kā minēts 4.5. apakšpunktā "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi", 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 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.

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 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 (pāncitopēniju, 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, barojot bērnu ar krūti, nav veikti. Nevar izslēgt paaugstinātas jutības reakcijas zīdāinim, piemēram, caureju. Ja zīdāinim attīstās caureja, barošana ar krūti 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 traucējumi	galvassāpes	reibonis	perifēra neiropātija	
Sirds funkcijas traucējumi		mio- un perikardīts*		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu			alerģiskas un fibrotiskas plaušu reakcijas (tostarp aizdusa, klepus,	

kurvja un videnes slimības			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 un reakcijas ievadīšanas vietā			zāļu izraisīts drudzis	

(*) 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 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 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- κ B) 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 kolorektālā 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 ilgstošas darbības tabletes sastāv no mesalazīna mikrogranulām etilcelulozes apvalkā. Vienas stundas laikā pēc iekšķīgas lietošanas mikrogranulas nokļūst divpadsmitpirkstu zarnā neatkarīgi no tā, vai vienlaikus tikušas uzņemtas uzturvielas. 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 absorbēti, 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 ārstēšanas 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 uzturvielu 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 zāļu formas vai i/v ievadītu zāļu eliminācijai- eliminācijas pusperiodas plazmā mesalazīnam ir apmēram 40 minūtes un acetilmesalazīnam apmēram 70 minūtes.

Raksturīgās iezīmes, lietojot pacientiem

Mesalazīna atbrīvošanos 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 ekskrēcijas 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 pētiķiem 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, embriju 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, etilceluloze, magnija stearāts, talks, mikrokristāliskā celuloze.

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 100 tabletes.

6.6. Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

98-0118

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 25.02.1998

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 02.02.2009

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2023