

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pentasa 1 g, toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid
Pentasa 2 g, toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid sisaldavad 1 g või 2 g mesalasiini
1 kotikeses.

INN. *Mesalazinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid.
Valkjashallid kuni kahvatu-valkjaspruunid graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haavandilise koliidi ägenemine. Haavandilise koliidi säilitusravi. Crohni tõve ägenemine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Haavandiline koliit

Ägenemise ravi: täiskasvanutele 4 g ööpäevas, ühekordse annusena või osadeks jagatuna.
Säilitusravi: täiskasvanutele 2 g ööpäevas ühekordse annusena.

Crohni tõbi

Ägenemise ravi: täiskasvanutele 4 g ööpäevas, osadeks jagatuna.

Lapsed

Ravimi kasutamise kohta lastel (6...18-aastased) on ainult piiratud koguses andmeid.

Alates 6.eluaastast ja vanematele:

Ägenemise ravi: annus tuleb määrata individuaalselt, ravi alustatakse 30...50 mg/kg ööpäevas, osadeks jagatuna.

Maksimaalne annus: 75 mg/kg ööpäevas, osadeks jagatuna. Maksimaalne koguanus ei tohiks ületada 4 g ööpäevas (maksimaalne täiskasvanute annus).

Säilitusravi: annus tuleb määrata individuaalselt, ravi alustatakse 15...30 mg/kg ööpäevas, osadeks jagatuna. Koguanus ei tohiks ületada täiskasvanute soovitatavat annust.

Üldiselt võib manustada lastele kehakaaluga kuni 40 kg pool täiskavatu annusest ning lastele kehakaaluga üle 40 kg tavalise täiskasvanu annuse.

Manustamisviis

Toimeained prolongeeritult vabastavaid graanuleid ei tohi närida. Kotikese sisu valada keele peale ning seejärel peale juua natuke vett või mahla.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus mesalasiini, salitsülaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Raske maksa- või neerukahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidel, kellel on teada kõrvaltoimete esinemine ravimite suhtes, mis sisaldavad sulfalasiini, tohib ravi alustada üksnes hoolika arstliku järelevalve all. Mesalasiini akuutse talumatuse sümptomite, nt kõhukrambid, äge kõhuvalu, palavik, tugev peavalu või lööve ilmnemisel tuleb ravi otsekohe katkestada.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal on raviarstil soovitatav teha vereanalüüsi (vererakkude arv; maksatalitluse parameetrid nagu ALT ja AST; seerumi kreatiniin) ning uriinianalüüsi (testribad). Reeglipäraselt toimuvad kontrollid 14 päeva pärast ravi alustamist, siis 2...3 korda soovitatavalt iga 4 nädala järel.

Normaalsete analüüsi tulemuste korral on vajalik edasine kontroll iga kolme kuu järel, kuid mõne haigusümptomi ilmnemisel on vajalik kohene põhjalik kontroll.

Ettevaatus on soovitatav maksafunktsiooni kahjustusega patsientide puhul.

Ravimit ei soovitata kasutada neerukahjustusega patsientidel. Kui ravi ajal tekib neerufunktsiooni häire, tuleb kahtlustada mesalasiini nefrotoksilist toimet. Teiste teadaolevalt nefrotoksiliste ravimite samaaegse kasutamise korral tuleb neerufunktsiooni jälgimise sagedust tõhustada.

Mesalasiini kasutamisel on teatatud nefrolitiaasi juhtudest, sealhulgas 100% mesalasiini sisaldusega neerukividest. Ravi ajal on soovitatav tarbida piisavalt vedelikku.

Ravi ajal tuleb väga hoolikalt jälgida patsiente, kellel on kopsuhaigus, eriti astma (vt lõik 4.8). Harva võivad tekkida mesalasiini põhjustatud südamehäired (müokardiit ja perikardiit).

Mesalasiini tõttu tekkinud rasketest vereloomehäiretest on teatatud väga harva. Analüüsid tuleb teha viivitamatult kui ilmnevad lisasümptomid.

Patsientidel, kes saavad mesalasiiniga samal ajal ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriini või tioguaaniini, suurened risk vere düskraasia tekkeks (vt ka lõik 4.5). Nende kõrvaltoimete kahtlusel või ilmnemisel tuleb mesalasiinravi lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pentasa ja asatiopriini või 6-merkaptopuriini või tioguaaniini koostoimel on mitmetes uuringutes ilmnenu kõrge määral müelosupressiivne toime. Selle tekkemehhanism ei ole lõplikult selge. Soovitatav on vere valgeliiblede regulaarne analüüs ning tiopuriinide annuse vastav kohandamine.

Piiratud andmete alusel vähendab mesalasiin varfariini antikoagulaatiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Pentasa't võib raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab raviarsti hinnangul võimaliku riski.

Riske rasedusele võib suurendada ka kaasnev seisund (põletikuline soolehaigus).

Rasedus

Mesalasiin läbib platsentaarbarjääri ja selle kontsentratsioon nabaväädi plasmas on madalam kui kontsentratsioon ema plasmas. Metaboliiti (atsetüülmesalasiin) on leitud nabaväädi ja ema plasmas samas kontsentratsioonis.

Loomkatsed suukaudse mesalasiini manustamisega ei ole näidanud otseseid või kaudseid negatiivseid mõjusid tiinusele, embrüonaalsele/fetaalsele arengule, sünnile või postnataalsele arengule.

Piisavad hästi kontrollitud uuringud Pentasa kasutamisest rasedatel puuduvad. Vähesed olemasolevad andmed ei näita kaasasündinud väärarengute esinemise sagenemist inimesel mesalasiini kasutamisel. Mõnede andmete põhjal on esinenud enneaegse sünnituse, surnult sündinud ja madala sünnikaaluga laste arvu suurenemist, kuid nende kõrvaltoimete esinemist võib suurendada ka aktiivne põletikuline soolehaigus.

Pentasa'ga ravitud emade vastsündinutel on teatatud vereloomehäiretest (pantsütopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia).

Ühel juhul on täheldatud neerupuudulikkust vastsündinul, kelle ema sai raseduse ajal pikaajalist ravi suure mesalasiini annusega (2-4 g ööpäevas, suukaudselt).

Imetamine

Mesalasiin eritub rinnapiima. Mesalasiini kontsentratsioon rinnapiimas on madalam kui ema veres, kuid metaboliidi (atsetüülmesalasiin) kontsentratsioon on sarnane või suurem. Mesalasiini suukaudse kasutamise kohta imetavatel naistel on kogemused piiratud. Puuduvad kontrollitud uuringud Pentasa kasutamisest rinnaga toitmise perioodil. Ülitundlikkusreaktsioonide (nt kõhulahtisus) teket ei saa imikutel välistada. Imetamine tuleb lõpetada kui lapsel ilmneb kõhulahtisus.

Fertiilsus

Loomkatsete andmetel ei ole mesalasiinil toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu, peavalu, oksendamine ja nahalööbed. Aeg-ajalt võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid ja ravimipalavik.

Rektaalse kasutamisel võib tekkida lokaalne reaktsioon (pruuritus, rektaalne düskomfort ja roojapakitsus).

Kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgsetel andmetel põhinev kõrvaltoimete esinemissagedus: sage (>1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), harv (>1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Muutused vererakkude hulgas (aneemia, aplastiline aneemia, agranulotsütoos, neutropeenia, leukopeenia (sh granulotsütopeenia), pantsütopeenia, trombotsütopeenia, eosinofiilia (allergilise reaktsiooni osana).
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Ülitundlikkusreaktsioon, sh anafülaktiline reaktsioon, ravimi reaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Harv	Pearinglus
	Väga harv	Perifeerne neuropaatia
Südame häired	Harv	Müokardiit* ja perikardiit*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Allergilised ja fibrootilised kopsureaktsioonid (sh düspnoe, köha, bronhospasm, allergiline alveoliit, pulmonaalne eosinofiilia, interstitsiaalne kopsuhaigus (pulmonaalne infiltratsioon, pneumoniit)
Seedetrakti häired	Sage	Diarröa, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, meteorism
	Harv	Amülaasi aktiivsuse suurenemine, äge pankreatiit*
	Väga harv	Pankoliit
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Transaminaaside aktiivsuse, kolestaasi näitajate (nt alkaalne fosfataas, gammaglutamültransferaas ja bilirubiin) suurenemine, hepatotoksilisus (sh hepatiit*, kolestaatiline hepatiit, tsirroos, maksapuudulikkus)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve (sh urtikaaria, erütematoosne lööve)
	Harv	Valgustundlikkus**
	Väga harv	Pöörduv alopeetsia, allergiline dermatiit, multiformne erüteem, Stevensi- Johnsoni sündroom (SJS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Müalgia, artralgia, luupuse sarnane sündroom (süsteemne erütematoosne luupus)
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerufunktsiooni kahjustus (sh äge ja krooniline interstitsiaalne nefriit*, nefrootiline sündroom, neerupuudulikkus), uriini värvuse muutus
	Teadmata	Nefrolitiaas***
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga harv	Oligospermia (pöörduv)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga harv	Ravimpalavik

* Mesalasiinist põhjustatud müo- ja perikardiidi, pankreatiidi, nefriidi ja hepatiidi

tekkemehhanism ei ole teada, kuid see võib olla allergilise päritoluga.

** Valgustundlikkus: raskematest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kellel on olemasolev nahahaigus, näiteks atoopiline dermatiit ehk atoopiline ekseem.

*** Lisateavet vt lõik 4.4.

On oluline teada, et mitmed eelnimetatud häiretest võivad olla iseloomulikud ka põletikulisele soolehaigusele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pentasa üleannustamise kohta on vähe andmeid, mis ei viita maksa- või neerutoksilisusele. Kuna Pentasa on aminosaltsülaat, võivad ilmned salitsülaatide mürgistuse sümptomid (happe-alus tasakaalu häired, hüperventilatsioon, kopsuturse, oksendamine, dehüdratsioon ja hüpoplükeemia). Salitsülaatide üleannustamise sümptomid on kirjanduses põhjalikult kirjeldatud.

On andmeid patsientide kohta, kes on kasutanud ravimit 8 g päevas ühe kuu jooksul ning neil ei tekkinud kõrvaltoimeid.

Mürgistuse korral puudub spetsiifiline antidoot ning ravi on sümptomaatiline ja toetav. Võimaliku üleannustamise korral tuleb haige hospitaliseerida, ravi on sümptomaatiline ning on vajalik põhjalik neerufunktsiooni jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: soolepõletike vastane aine
ATC-kood. A07EC02

Mesalasiin on haavandilise koliidi ja Crohni tõve ravis kasutatava sulfasalasiini aktiivne koostisosa.

Kliiniliste andmete põhjal on mesalasiini ravitoime aluseks nii suukaudse kui rektaalse manustamise korral peamiselt lokaalne toime soole seina põletikulistele kudedele. Kõigi patsientide puhul on põletikulise soolehaiguse esinemisel täheldatud suurenenud leukotsüütide arvu, patoloogilist tsütokiinide produktsiooni, arahhidoonhappe metaboliitide, eriti leukotrieen B4 tõusnud produktsiooni ja vabade radikaalide tekkimist põletikulise soole kudedes. Mesalasiinil on nii *in vitro* kui *in vivo* farmakoloogiline toime inhibeerida leukotsüütide kemotaksist, langetada tsütokiinide ja leukotrieenide produktsiooni ning kaitsta soolt vabade radikaalide toime eest.

Kolorektaalse vähi (CRC) risk on pisut suurenenud haavandilise koliidi korral, eriti ulatusliku haigusega patsientidel, kui haigus on kestnud > 8 aasta, CRC esimese astme perekondliku anamneesi või kaasuva esmase skleroseeriva kolangiidiga patsientidel.

Eksperimentaalsetes uuringutes ja biopsia tulemustes ilmneb, et mesalasiin ennetab koliidist põhjustatud kolorektaalse vähi teket põletikust sõltuva ja põletikust mittesõltuva signaali ülekandete pärssimise kaudu, mis on seotud koliidist põhjustatud kolorektaalse vähi

arenguga. Samas metaanalüüsi andmetest, mis on saadud nii remissiooni kui ägenemisega patsientidelt, ei selgu mesalasiini kasutamise seotud kasu või risk haavandilise koliidi vähi tekkes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mesalasiini terapeutiline toime sõltub peamiselt lokaalsest kontaktist haigestunud piirkonna soole limaskestaga.

Toimeainet prolungeeritud vabastav tablett koosneb mesalasiini mikrograanulitest.

Manustamisjärgselt laguneb tablett kaetud mikrograanuliteks mis tund pärast manustamist sisenevad kaksteistsõrmikusse sõltumata manustamisest koos toiduga. Mesalasiin vabaneb kaetud mikrograanulitest kogu seedetraktis sõltumata selle pH tasemest.

Mesalasiin metaboliseeritakse N-atsetüül-mesalasiiniks nii mittesüsteemselt soole limaskesta poolt kui süsteemselt maksas. Osa atsetüleerimisest viiakse läbi ka soole mikrofloora poolt.

Imendumine

Pentasa biosaadavus pärast suukaudset manustamist on hinnanguliselt 30% uriiniga eritumise andmete põhjal tervetel vabatahtlikel. Maksimaalset plasmakontsentratsiooni täheldati 1...6 tundi pärast manustamist. Manustamisel üks kord ööpäevas (1 × 4 g) ja kaks korda ööpäevas (2 × 2 g) oli süsteemne ekspositsioon (AUC) 24 tunni jooksul võrreldav ning viitas mesalasiini pidevale vabanemisele ravimvormist kogu perioodi jooksul. Suukaudsel manustamisel saavutati püsikontsentratsioon raviperioodi viiendaks päevaks.

	Ühekordne annus		Küllastusannus	
	C _{max} (ng/ml)	AUC 0-24 (h·ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	AUC 0-24 (h·ng/ml)
Mesalasiine 2 g kaks korda ööpäevas	5103,51	36456	6803,70	57519
4 g üks kord ööpäevas	8561,36	35657	9742,51	50742

Mesalasiini molekulmass: 153,13 g/mol; Atsetüülmesalasiin: 195,17 g/mol

Atsetüülmesalasiini ja mesalasiini metaboolne suhe plasmas pärast suukaudset manustamist on vahemikus 3,5...1,3 vastavalt pärast päevaseid annuseid 500 mg x 3 ja 2 g x 3, viidates annusest sõltuvale atsetüleerimisele, mida võib mõjutada küllastumine.

Suukaudsel manustamisel mesalasiini läbimine ja vabanemine ei sõltu toiduaegadest, samal ajal aga süsteemne ekspositsioon võib olla suurenenud.

Imendumine rektaalse manustamise järgselt on madal ning sõltub annusest, koostisest ja levimäärast.

Jaotumine

Mesalasiin ja atsetüülmesalasiin ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Plasmavalkudega seondub ligikaudu 50% mesalasiinist ja 80% atsetüülmesalasiinist.

Eritumine

Kuna Pentasa'st vabaneb mesalasiin pidevalt kogu seedetraktis, ei saa eliminatsiooni poolväärtusaega suukaudsel manustamisel määrata. Kui ravimit seedetraktis enam ei ole, on eliminatsiooni väärtuseks suukaudselt või iv manustatud katmata mesalasiini plasma

poolväärtusaeg, mis mesalasiinil on ligikaudu 40 minutit ja atsetüülmesalasiinil ligikaudu 70 minutit.

Patsientide eripära

Aktiivse põletikulise soolehaiguse puhul esinevad patofüsioloogilised nähud (suurenenud happelisus ja kõhulahtisus) mõjutavad pärast suukaudset manustamist mesalasiini jõudmist soole limaskestast ainult vähesel määral. Kiirenenud sooletegevusega patsientidel on päevase annuse süsteemne imendumine 20...25%. Samuti on täheldatud vastavalt eritumise suurenemist väljaheitega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilist renaalset toimet on demonstreeritud kõikide testitud loomaliikide puhul. Toksilised annused loomadel olid tavaliselt 5...10-kordsed võrreldes inimestel kasutatud terapeutiliste annustega.

Seedetraktiga seotud olulisi toksilisi toimeid ei esinenud, uuritud on loomade maksa ja hematopoeetilist süsteemi

In vitro testsüsteemid ja *in vivo* uuringud ei ole näidanud mutageenset või klastogeenset toimet. Võimaliku tumorigeensuse uuringud hiirte ja rottidega ei näidanud ravimiga seotud toime osa tuumorite tekke sagenemisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etüütselluloos
Povidoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumfooliumist üheannuseline pakend.

Pentasa 1 g pakendis 50, 100, 120 või 150 kotikest

Pentasa 2 g pakendis 10, 60 või 120 kotikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ferring GmbH
Wittland 11
24109 Kiel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Pentasa 1g: 659709
Pentasa 2g: 659809

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.12.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2019