

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pentasa, 500 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 500 mg mesalasiini.

INN. *Mesalazinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud:

Haavandiline koliit.

Ägenemise ravi: täiskasvanutele 4 g ööpäevas, ühekordse annusena või osadeks jagatuna (nt 1 g 4 korda ööpäevas).

Säilitusravi: täiskasvanutele 2 g ööpäevas ühekordse annusena.

Crohni tõbi.

Ägenemise ravi: täiskasvanutele 4 g ööpäevas, osadeks jagatuna (nt 1 g 4 korda ööpäevas).

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 täiskasvanu annusest ning lastele kehakaaluga üle 40 kg tavalise täiskasvanu annuse.

Pentasa tabletti ei tohi närida. Sissevõtmise lihtsustamiseks võib tablette poolitada, lahustada vee või mahlagaga vahetult enne sissevõtmist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus mesalasiini, ravimi teiste komponentide või salitsülaatide suhtes.
Raske maksa- või neerukahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidel, kellel on teada kõrvaltoimete esinemine ravimite suhtes, mis sisaldavad sulfasalasiini, 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 vereanalüüse (vererakkude arv; maksatalitluse parameetrid nagu ALT ja AST; seerumi kreatiniin) ning uriinianalüüse (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 haigussümptomi 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.

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

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

Patsientidel, kes saavad mesalasiiniga samal ajal ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriini või tioguaaniiniga, suureneb 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 ilmnenud kõrgeenenud müelosupressiivne toime. Selle tekkemehhanism ei ole lõplikult selge. Soovitatav on vere valgeliblede regulaarne analüüs ning tiopuriinide annuse vastav kohandamine. Piiratud andmete alusel vähendab mesalasiin varfariini antikoagulatiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mesalasiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad piisavad andmed. Siiski ei leitud piiratud arvul rasedatel pärast mesalasiini kasutamist negatiivseid toimeid rasedusele, lootele või vastsündinu

tervislikule seisundile. Hetkel ei ole preparaadi kasutamise kohta raseduse perioodil rohkem olulist epidemioloogilist infot.

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

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

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

On teada, et mesalasiin läbib platsentaarbarjääri ja selle kontsentratsioon nabaväädi plasmas on 1/10 ema plasma kontsentratsioonist. Metaboliiti (atsetüülmesalasiin) on leitud nabaväädi ja ema plasmas samas kontsentratsioonis. Mitme uuringu tulemuste põhjal ei ole teatatud teratogeensetest toimest ja pole tõendeid, et inimestel kasutades ilmneks olulist riski.

Ravimit võib raseduse ja imetamise ajal kasutada juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski.

Imetamine

N-atsetüül-5-aminosalitsüülhape ja väikses koguses mesalasiin erituvad rinnapiima. 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. Ravimi tohib rinnaga toitmise ajal kasutada vaid siis, kui sellest saadav oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud.

Imetamine tuleb lõpetada kui lapsel ilmneb kõhulahtisus.

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.

Rektaalsel 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	Eosinofiilia (allergilise reaktsiooni osana), muutused vereanalüüsis (aneemia, aplastiline aneemia, leukopeenia (sh granulotsütopeenia ja neutropeenia), trombotsütopeenia, agranulotsütoos, pantsütopeenia)
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Pankoliit
	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioon
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Harv	Pearinglus

	Väga harv	Perifeerne neuropaatia
Südame häired	Harv	Müo*-ja perikardiit*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Allergilised ja fibrotilised kopsureaktsioonid (sh düspnoe, köha, bronhospasm, allergiline alveoliit, pulmonaalne eosinofiilia, interstitsiaalne kopsuhaigus (pulmonaalne infiltratsioon, pneumoniit)
Seedetrakti häired	Sage	Diarröa, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine
	Harv	Amülaasi aktiivsuse suurenemine, äge pankreatiit*, meteorism
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv (<0,01%)	Maksaensüümide, kolestaasi näitajate ja bilirubiini sisalduse suurenemine, hepatotoksilisus (hepatiit*, kolestaatiline hepatiit, tsirroos, maksapuudulikkus)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve (sh urtikaaria, erütematoosne lööve)
	Väga harv	Alopeetsia
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Müalgia, artralgia, luupuse sarnased reaktsioonid
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerufunktsiooni kahjustus (sh äge ja krooniline interstitsiaalne nefriit*, nefrootiline sündroom, neerupuudulikkus), uriini värvuse muutus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga harv	Oligospermia (pöörduv)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Teadmata	Ravimpalavik

* Mesalasiinist põhjustatud müo- ja perikardiidi, pankreatiidi, nefriidi ja hepatiidi tekkemehhanism ei ole teada, kuid see võib olla allergilise päritoluga.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Pentasa üleannustamise kohta on vähe andmeid, mis ei viita maksa- või neerutoksilisusele. Mürgistuse korral puudub spetsiifiline antidoot ning ravi on sümptomaatiline ja toetav.

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

Võimaliku üleannustamise korral tuleb haige hospitaliseerida, ravi on sümptomaatiline ning on vajalik põhjalik neerufunktsiooni jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 peärssimise kaudu, mis on seotud koliidist põhjustatud kolorektaalse vähi arenguga. Samas metaanalüüsi andmetest, mis on saadud nii remissiooni kui ägenemisega patsientidelt, ei selgu mesalasiini kasutamisega seotud kasu või risk haavandilise koliidi vähi tekkes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett koosneb mikrograanulitest. Pentasa toimeainet prolungeeritult vabastavast tabletist vabaneb toimeaine kogu seedetrakti ulatuses. Sõltumata söögiaegadest on pärast manustamist mikrograanulid duodeenumis. Peensoolt läbimise aeg on tervetel isikutel keskmiselt 3...4 tundi.

Biotransformatsioon

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

Atsetüülmesalasiini peetakse kliiniliselt inaktiivseks, kuid see pole veel lõplikult tõestatud.

Imendumine

30...50% suukaudsest annusest imendub peamiselt peensoolest. 15 minutit pärast manustamist on võimalik avastada mesalasiini sisaldust plasmas. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1...4 tunni pärast. Mesalasiini kontsentratsioon plasmas langeb astmeliselt ja püsib 12 tundi. Atsetüülmesalasiini kontsentratsiooni kõver on samalaadne, kuid kontsentratsioon on üldiselt suurem ja eliminatsioon on aeglasem.

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. Mesalasiini keskmised plasmakontsentratsioonid on pärast päevast annust 1,5 g, 4 g ja 6 g vastavalt 2 mikromooli/l, 8 mikromooli/l ja 12 mikromooli/l.

Atsetüülmesalasiini vastavad kontsentratsioonid on 6 mikromooli/l, 13 mikromooli/l ja 16 mikromooli/l. Suukaudsel manustamisel mesalasiini läbimine ja vabanemine ei sõltu toiduaegadest, samal ajal aga süsteemne imendumine on redutseeritud.

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

Jaotuvus

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

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg on mesalasiinil 40 minutit ja atsetüülmesalasiinil 70 minutit.

Püsikontsentratsioon saabub pärast 5-päevast ravi. Mõlemad ained erituvad uriini ja väljaheitega.

Uriiniga eritub peamiselt atsetüülmesalasiin.

Patsientide eripära

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

Maksa ja neerufunktsiooni häiretega patsientidel võib vähenenud eritumine ja tõusnud süsteemsed kontsentratsioonid suurendada nefrotoksiliste kõrvaltoimete riski.

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

Povidoon, etüütselluloos, magneesiumstearaat, talk, mikrokristalne tselluloos.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Topelt alumiiniumfooliumist blister.

Pakendis 100 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ferring Lääkkeet Oy

Piispansilta 11 A,

PB 23

02241 Espoo

Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

145496

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30.08.1996/29.10.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014