

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Asacol 500 mg supozitoriji

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs supozitorijs satur 500 mg mesalazīna (*mesalazinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Gaiši pelēkbrūni, torpēdas formas supozitoriji

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asacol ir indicēts lietošanai pieaugušajiem.

Viegla vai vidēji smaga proktīta un proktosigmoidīta remisijas panākšanai.

Viegla vai vidēji smaga proktīta remisijas uzturēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Remisijas panākšanai: viens supozitorijs trīs reizes dienā pēc defekācijas.

Remisijas uzturošai terapijai: viens supozitorijs divas reizes dienā pēc defekācijas.

Gados vecāki cilvēki

Ja vien nav smagu aknu vai nieru darbības traucējumu, var lietot parasto pieaugušajiem pacientiem paredzēto devu, skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu. Pētījumi ar gados vecākiem cilvēkiem nav veikti.

Pediatriskā populācija

Nav pietiekamas pieredzes un pieejama tikai ierobežota dokumentācija, kas apliecinātu efektivitāti bērniem un pusaudžiem.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem var lietot parasto devu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Asacol nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem var lietot parasto devu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Asacol nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids: taisnajā zarnā.

Supozitoriji ir paredzēti lietošanai taisnajā zarnā un tos nedrīkst norīt. Ja ir izlaista viena vai vairākas devas, nākamā deva jālieto kā parasti.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Diagnosticēta paaugstināta jutība pret salicilātiem.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Smagi nieru darbības traucējumi ($GF\dot{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzsākot terapiju un terapijas laikā, ārstējošā ārsta uzraudzībā jāveic asins analīzes (pilnu asins ainu, aknu funkcionālos rādītājus - ALAT un ASAT, kreatinīna līmeni serumā) un urīna analīzes (ar teststrēmeli). Ieteicams atkārtot analīzes 14 dienas pēc terapijas uzsākšanas un pēc tam ik 4 nedēļas turpmākajās 12 nedēļās. Ja rezultāti ir normas robežās, atkārtotas pārbaudes vēlams veikt ik trīs mēnešus. Ja parādās kādi simptomi, analīzes jāveic nekavējoties.

Nieru darbības traucējumi

Lietojot pacientiem ar paaugstinātu kreatinīna līmeni serumā vai proteinūriju, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem terapijas laikā attīstās nieru darbības traucējumi, iespējama mesalazīna izraisīta nefrotoksicitāte. Ja ir pierādījumi par nieru darbības traucējumiem, Asacol lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Nefrolitiāze

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

Urīna krāsas maiņa

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).

Smagas nevēlamās ādas blakusparādības

Saistībā ar mesalazīna lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamajām blakusparādībām (*Severe cutaneous adverse reactions, SCAR*), tostarp 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*).

Mesalazīna lietošana ir jāpārtrauc, tiklīdz parādās smagu ādas reakciju pazīmes un simptomi, piemēram, izsitumi uz ādas, gļotādas bojājumi vai kāda cita paaugstinātas jutības pazīme.

Asins sastāva pārmaiņas

Ļoti retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par nopietnām asins sastāva izmaiņām. Asacol lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām terapijas laikā (neizskaidrojamas asiņošanas pazīmes, asinsizplūdumu veidošanās, purpura, anēmija, nepārejošs drudzis vai rīkles iekaisums) un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem, kuri lietojuši mesalazīnu saturošas zāles, aprakstīta paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija. Ja Asacol lieto pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību.

Paaugstinātas jutības kardiālas reakcijas

Retos gadījumos Asacol lietošanas laikā aprakstītas mesalazīna izraisītas paaugstinātas jutības kardiālas reakcijas (mio- un perikardīts). Ja ir aizdomas par mesalazīna izraisītas paaugstinātas kardiālas jutības reakcijām, atsākt Asacol lietošanu nav atļauts. Attiecībā uz pacientiem, kuriem agrāk bijis alerģisks mio- vai perikardīts, neatkarīgi no to izcelsmes jāievēro piesardzība.

Elpceļu slimības

Pacienti ar elpceļu slimībām, galvenokārt astmu, Asacol lietošanas laikā ļoti rūpīgi jānovēro.

Nevēlamās zāļu blakusparādības, lietojot sulfasalazīnu

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijušas blakusparādības, ko izraisījusi sulfasalazīna lietošana, ārstēšanu drīkst turpināt tikai rūpīgas medicīniskās uzraudzības apstākļos. Ja parādās akūti nepanesības simptomi, piemēram, spazmas vēderā, akūtas sāpes vēderā, drudzis, stipras galvassāpes un izsitumi, terapija nekavējoties jāpārtrauc.

Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas

Kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas gadījumā teorētisku apsvērumu dēļ terapija jāsāk ar piesardzību.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem zāles jālieto ar piesardzību un to atļauts ordinēt tikai pacientiem ar normālu vai nedaudz izmainītu aknu vai nieru darbību, skatīt arī 4.3. apakšpunktu.

Pediatriskā populācija

Par zāļu lietošanu bērniem klīniskā pieredze ir nepietiekama un dokumentētu gadījumu skaits ir ierobežots.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

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

Pacientiem, kuri regulāri tiek ārstēti ar azatiopriņu, 6-merkaptopurīnu vai tioguanīnu, būtu jāņem vērā, ka azatiopriņa, 6-merkaptopurīna vai tioguanīna mielosupresīvais efekts var pastiprināties. Šī efekta rezultātā iespējamās dzīvībai bīstamas infekcijas. Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz infekciju un mielosupresiju. Regulāri (reizi nedēļā) jākontrolē hematoloģiskie parametri, īpaši leukocītu, trombocītu un limfocītu skaits, īpaši šādas kombinētas terapijas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja pēc 1 mēneša leukocītu skaits ir stabils, pārbaudes nākamo 12 nedēļu laikā jāatkārto ik 4 nedēļas, turpmāk jākontrolē ar 3 mēnešu intervālu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

Dati par Asacol lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pietiekami. Pieejamie dati par ierobežotu skaitu grūtnieču (627), kuras bijušas pakļautas mesalazīna iedarbībai, nelielā mērā liecina par mesalazīna izraisītām blakusparādībām grūtniecei un auglim/zīdainim. Patlaban nav pieejami citi būtiski epidemioloģiskie dati.

Vienā gadījumā pēc ilgstošas lielu devu mesalazīna lietošanas (2 - 4 g perorāli) grūtniecības laikā, tika ziņots par nieru mazspēju jaundzimušajam.

Ar dzīvniekiem veikto pētījumu rezultāti par mesalazīna iekšķīgu lietošanu nelielā mērā liecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecības gaitu, augļa/jaundzimušā attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību. Lēmums par Asacol lietošanu grūtniecības laikā jāpieņem tikai tad, ja potenciālais terapijas sniegtais ieguvums atsver iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Mātes pienā ir konstatēta neliela mesalazīna un N-acetil-5-aminosalicilskābes koncentrācija. Šī fakta klīniskā nozīme nav noteikta. Dati par mesalazīna lietošanu zīdīšanas laikā nav pietiekami. Zīdainim nevar izslēgt paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, caureju, tādēļ lēmums par Asacol lietošanu zīdīšanas laikā jāpieņem tikai tad, ja potenciālais terapijas sniegtais ieguvums atsver iespējamo risku. Ja bērnam attīstās caureja, barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav novērota ietekme uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Asacol neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a) Drošuma profila kopsavilkums

Asacol klīnisko pētījumu datu bāzē apkopoti dati par 246 pacientiem, kuri ārstēti ar Asacol 500 mg supozitorijiem. Mesalazīna deva bija no 1,0 g dienā līdz 1,5 g dienā, ārstēšanas ilgums bija no 4 nedēļām līdz 12 mēnešiem.

Saistībā ar perorālu vai kombinētu (perorālu un rektālu) mesalazīna lietošanu ir ziņots par specifiskām nevēlamām blakusparādībām, kas skar sirdi, plaušas, aknas, nieres, aizkuņģa dziedzera, ādu un zemādas audus. Lielākā daļa šo ziņojumu par nevēlamajām blakusparādībām saņemta pēc mesalazīna perorālas lietošanas un nevis pēc Asacol 500 mg supozitoriju lietošanas monoterapijā. Tomēr nevar izslēgt, ka šādas blakusparādības var būt arī gadījumos, kad mesalazīns tiek lietots tikai rektāli.

Parādoties akūtiem nepanesības simptomiem, piemēram, spazmas vēderā, akūtas sāpes vēderā, drudzis, stipras galvassāpes vai izsitumi, terapija nekavējoties jāpārtrauc.

Saistībā ar mesalazīna lietošanu ziņots par smagām nevēlamām ādas blakusparādībām (SCAR), tostarp zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

b) Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Zemāk apkopotas šo zāļu nevēlamās blakusparādības no četriem dubultakliem klīniskajiem pētījumiem un viena atklāta klīniskā pētījuma, spontāniem ziņojumiem, literatūras datiem un ES Mesalazīna Drošuma pamatdatiem. Dažu blakusparādību biežumu nevar izvērtēt ziņojumu avota datu ierobežotības dēļ.

Sistēmas orgānu klasifikācija	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)	Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		asins sastāva pārmaiņas (aplastiskā anēmija, agranulocitoze, pancitopēnija, neitropēnija, leukopēnija, trombocitopēnija)	
Imūnās sistēmas traucējumi		paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, alerģiska eksantēma, zāļu izraisīts drudzis, sarkanās vilkēdes sindroms, pankolīts	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes, reibonis	perifēra neiropātija	
Sirds funkcijas traucējumi	miokardīts, perikardīts		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu		alerģiskas un fibrotiskas plaušu reakcijas (tostarp	pleirīts

kurvja un videnes slimības		aizdusa, klepus, bronhospazmas, alveolīts, pulmonāla eozinofilija, plaušu infiltrācija, pneimonīts)	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	sāpes vēderā, caureja, gāzu uzkrāšanās, slikta dūša, vemšana	akūts pankreatīts	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		izmaiņas aknu darbības analīžu rezultātos (transamināžu un holestāzes rādītāju paaugstināšanās), hepatīts, holestātisks hepatīts	
Ādas un zemādas audu bojājumi	fotosensitivitāte*	alopēcija	zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>DRESS</i>), Stīvensa-Džonsona sindroms (<i>SJS</i>), toksiska epidermas nekrolīze (<i>TEN</i>)
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		mialģija, artralģija	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		nieru darbības traucējumi, kas ietver akūtu un hronisku intersticiālu nefrītu un nieru mazspēju	nefrolitiāze**
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		oligospermija (atgriezeniska)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			mesalazīna nepanesība ar C reaktīvā proteīna paaugstināšanos un/vai slimības simptomu saasināšanās, vietējās reakcijas

*Skatīt c) apakšpunktu;

****Sīkāku informāciju skatīt 4.4. apakšpunktā.**

c) Atsevišķu blakusparādību apraksts

Nezināms iepriekš minēto nevēlamo blakusparādību biežums drīzāk ir saistīts ar fona zarnu iekaisuma slimību, nevis Asacol/mesalazīna lietošanu. Tas īpaši attiecas uz nevēlamajām blakusparādībām kuņģa un zarnu traktā.

Lai izvairītos no asins sastāva pārmaiņām, kas ir kaulu smadzeņu nomākuma attīstības rezultāts, pacienti rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga mesalazīna un imūnsupresīvu zāļu, piemēram, azatioprīna, 6-merkaptopurīna vai tioguanīna lietošana var izraisīt dzīvībai bīstamas infekcijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fotosensitivitāte

Par smagākām reakcijām ziņots pacientiem ar jau esošām ādas slimībām, piemēram, atopisko dermatītu un atopisko ekzēmu.

d) Pediatriskā populācija

Dati par Asacol supozitoriju lietošanas drošumu bērniem ir ļoti ierobežoti. Domājams, ka pediatriskās populācijas pacientiem nevēlamās blakusparādības novēro tajos pašos mērķa orgānos kā pieaugušajiem (sirds, plaušas, aknas, nieres, aizkuņģa dziedzeris, āda un zemāda).

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. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Ir maz datu par pārdozēšanu (piemēram, pie pašnāvības mēģinājuma ar lielām mesalazīna devām), kas neliecina par nieru vai aknu toksicitāti.

Specifiska mesalazīna antidota pārdozēšanas gadījumiem nav, un terapijai jābūt simptomātiskai un uzturošai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: intestināli pretiekaisuma līdzekļi, ATĶ kods: A07EC02.

Darbības mehānisms

Asacol satur mesalazīnu, kas pazīstams arī kā 5-aminosalicilskābe, kam raksturīga pretiekaisuma iedarbība, kuras mehānisms vēl nav pilnīgi noskaidrots. Mesalazīns inhibē LTB₄ stimulēto zarnu makrofāgu migrāciju un tas var samazināt zarnu iekaisumu, jo ierobežo makrofāgu migrāciju uz iekaisušajiem rajoniem. Iekaisuma procesus veicinošo leikotriēnu (LTB₄ un 5-HETE) sintēze zarnu sienu makrofāgos tiek inhibēta. Mesalazīns aktivē PPAR-γ receptorus, kuru darbība ir pretēja zarnu iekaisīgo atbildes reakciju nukleārajai aktivācijai.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumu apstākļos mesalazīns inhibēja arī ciklooksigenāzi un tādējādi tromboksāna B₂ un prostaglandīna E₂ atbrīvošanos, tomēr šīs parādības klīniskā nozīme joprojām nav skaidra. Mesalazīns inhibē trombocītus aktivējošā faktora jeb TAF sintēzi. Mesalazīns ir arī antioksidants un ir pierādīts, ka tas samazina reaģētspējīgo skābekļa savienojumu sintēzi un piesaista brīvos radikālus.

Epidemioloģiskie dati liecina, ka ilgstoša uzturoša terapija ar mesalazīnu var samazināt resnās zarnas vēža risku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Viegla vai vidēji smaga proktīta un proktosigmoidīta remisijas panākšana.

Viegla vai vidēji smaga proktīta remisijas uzturēšana.

Asacol 500 mg supozitoriju izpētes laikā ir veikts viens salīdzinošs biopieejamības pētījums, viens mazs panesamības pētījums un četri dubultakli klīniskie pētījumi. Biopieejamības pētījumā tika konstatēta, ka šo zāļu efektivitāte un drošums ir līdzīgs citiem reģistrētajiem mesalazīna supozitorijiem. Pētījums par panesamību un klīniskie pētījumi apliecināja drošu un efektīvu lietošanu. Klīniskā efektivitāte tika pierādīta ar statistiski ticamu klīnisko, histoloģisko un sigmoidoskopijā konstatēto uzlabošanos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc uzsūkšanās sistēmiskā asinsritē ir pieejama tikai daļa supozitoriju sastāvā esošā mesalazīna. Mesalazīna darbības mehānisms ir vairāk lokāls, nevis sistēmisks. Pēc vienreizējas Asacol 500 mg supozitoriju devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem vidējās mesalazīna un N-acetilmesalazīna $C_{\max}$ un $T_{\max}$ vērtības bija attiecīgi 211 ng/ml un 2,0 stundas un 443 ng/ml un 3,0 stundas.

Aptuveni 43% no absorbētā mesalazīna un aptuveni 78% N-acetilmesalazīna saistās ar plazmas proteīniem.

Izkliede

Cilvēka pienā ir konstatēta neliela mesalazīna un tā N-acetilmetabolīta koncentrācija. Šī fakta klīniskā nozīme nav noteikta.

Biotransformācija

Mesalazīns zarnu gļotādā un aknās metabolizējas par neaktīvu metabolītu N-acetilsalazīnu.

Eliminācija

Mesalazīns tiek izvadīts no organisma galvenokārt ar fēcēm un urīnu mesalazīna vai tā N-acetilmetabolīta veidā. Ziņots, ka pēc Asacol 500 mg supozitoriju lietošanas veseliem brīvprātīgajiem mesalazīna un galvenā metabolīta N-acetilmesalazīna bioloģiskais pusperiods ir attiecīgi 4,97 stundas un 8,32 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav veikti specifiski pētījumi.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Nav veikti specifiski pētījumi.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja lietotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cietie tauki un lecitīns.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir 20 supozitoriji blisteros (PVH/PE).
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
SE-16751 Bromma
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

04-0434

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 22. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 21. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2024