

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Asacol 400 mg ilgstošās darbības tabletes

Asacol 800 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena ilgstošās darbības tablete satur 400 mg vai 800 mg mesalazīna (*mesalazinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

76,4 mg laktozes (Asacol 400 mg) vai 152,8 mg laktozes (Asacol 800 mg), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

Asacol 400 mg ilgstošās darbības tabletes: sarkani brūnas iegarenas apvalkotās tabletes.

Asacol 800 mg ilgstošās darbības tabletes: sarkani brūnas iegarenas apvalkotās tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asacol ir indicēts lietošanai pieaugušajiem, bērniem pēc 6 gadu vecuma un pusaudžiem:

Čūlainā kolīta ārstēšanai

Vieglas līdz vidēji smagas akūtas slimības ārstēšanai. Remisijas uzturēšanai.

Krona slimības ārstēšanai

Remisijas uzturēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Čūlainais kolīts

- *Paasinājuma ārstēšanai*

2,4 – 4,8 g dienā dalītās devās.

- *Uzturošai terapijai*

1,6 - 2,4 g vienu reizi dienā vai dalītās devās.

Krona slimība

- *Uzturošai terapijai*

2,4 g dienā dalītās devās.

Pediatriskā populācija

Par iedarbību bērniem [vecumā no 6 līdz 18 gadiem] ir pieejama tikai ierobežota dokumentācija.

6 gadus veci un vecāki bērni

- Paasinājuma ārstēšana: nosaka individuāli, sākot ar 30 - 50 mg/kg/dienā, sadalot devu reizes devās. Maksimālā deva: 75 mg/kg/dienā, sadalot devu reizes devās. Kopējai devai nevajadzētu pārsniegt 4 g/dienā (maksimālā dienas deva pieaugušajiem).
- Uzturošā terapija: nosaka individuāli, sākot ar 15 - 30 mg/kg/dienā, sadalot devu reizes devās. Kopējai devai nevajadzētu pārsniegt 2 g/dienā (ieteicamā dienas deva pieaugušajiem).

Kopumā bērniem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 40 kg, ieteicams lietot pusi no pieaugušo devas, un bērniem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 40 kg – parasto pieaugušo devu.

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.

Aknu darbības traucējumi

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

Lietošanas veids: perorāli.

Šīs tabletes jānorij veselas pirms ēšanas, uzdzerot glāzi ūdens. Pirms norīšanas tās nav atļauts sakošļāt, sasmalcināt vai sadalīt. Ja viena vai vairākas devas ir izlaistas, 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 ($GF\dot{A} < \text{par } 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

Pacienti, 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

Pacienti, kuriem anamnēzē ir bijušas blakusparādības, ko izraisījusi sulfasalazīna lietošana, ārstēšanu drīkst turpināt tikai rūpīgas medicīniskas 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 jāsaik piesardzīgi.

Ogļhidrātu nepanesība

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju.

Asacol satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Tabletes izkārņojumos

Saņemts ierobežots skaits ziņojumu par to, ka izkārņojumos atrastas veselas tabletes. Tas, kas izskatās pēc veselām tabletēm, dažos gadījumos var būt pilnīgi tukšas apvalkoto tablešu čaulas. Ja tabletes izkārņojumos novēro atkārtoti, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Par zāļu lietošanu bērniem (vecumā no 6 līdz 18 gadiem) dokumentētu gadījumu skaits ir ierobežots, skatīt 4.2. apakšpunktu.

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 azatioprīnu, 6-merkaptopurīnu vai tioguanīnu, būtu jāņem vērā, ka azatioprīna, 6-merkaptopurīna vai tioguanīna mielosupresīvais efekts var pastiprināties. Šī efekta rezultātā iespējamās dzīvībai bīstamas infekcijas. Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz infekciju un mielosupresiju. Regulāri (vienu 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 krūti

Grūtniecība

Dati par mesalazīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pietiekami. Pieejamie dati par ierobežotu skaitu grūtnieču (627), kuras bijušas pakļautas mesalazīna iedarbībai, neliecina 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 neliecina 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 tā N-acetilmetabolīta 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, barošanas 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 800 mg ilgstošās darbības tablešu lietošanas drošums un efektivitāte tika salīdzināti ar placebo 10 nedēļu ilgā kontrolētā pētījumā ar 140 viegla vai vidēji smaga čūlainā kolīta pacientiem. Asacol grupā visbiežāk tika ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām: čūlainā kolīta norises pasliktināšanos (3,6%), hematūriju (2,9%) un ketonūriju (2,1%). Pirmajā tabulā apkopotas ar ārstēšanu saistītās blakusparādības abu grupu pacientiem, kuras novēroja biežāk nekā $\geq 1\%$. Visas nevēlamās blakusparādības Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu lietotāju grupā izpaudās viegli vai vidēji smagi. Nevēlamo blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 8,6% pacientu Asacol grupā un 21,3% pacientu placebo grupā. Galvenais iemesls terapijas pārtraukšanai bija čūlainā kolīta norises pasliktināšanās.

1.tabula: Ar pētījuma par viegla vai vidēji smaga čūlainā kolīta ārstēšanā lietotajām zālēm saistītās nevēlamās blakusparādības (biežāk nekā $\geq 1\%$) Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu un placebo grupā.

Nevēlamā blakusparādība	% no 140 Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu lietotājiem	% no 141 placebo lietotājiem
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	1,4	0,7
Eozinofilija	1,4	0,0
Leikocitoze	1,4	0,0
Makrocitoze	1,4	0,0
Monocitopēnija	1,4	2,8
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Čūlainā kolīta norises pasliktināšanās	3,6	8,5
Hemoroīdi	1,4	0,0
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Hiperbilirubinēmija	1,4	1,4
Nervu sistēmas traucējumi		
Galvassāpes	1,4	0,7
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Hematūrija	2,9	2,1
Ketonūrija	2,1	0,7

Ir ziņots par orgāniem specifiskām nevēlamām blakusparādībām, kas skar sirdi, plaušas, aknas, nieres, aizkuņģa dziedzeri, ādu un zemādas audus.

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

Bez augstāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām no klīniskā pētījuma ar Asacol 800 mg zarnās šķīstošajām tabletēm, zemāk apkopotas šo zāļu nevēlamās blakusparādības no astoņiem dubultakliem un pieciem atvērtiem klīniskajiem pētījumiem ar Asacol 400 mg zarnās šķīstošajām tabletēm (739 pacienti), spontāniem ziņojumiem, literatūras datiem un ES Mesalazīna Drošuma pamatdatiem. Dažu blakusparādību biežumu nevar izvērtēt ziņojumu avota datu ierobežojuma dēļ.

Sistēmas orgānu klasifikācija	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/1000$)	Ļoti reti ($< 1/1000$)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		eozinofilija (alerģiskas reakcijas ietvaros)		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		parestēzija	galvassāpes, reibonis	perifēra neiropātija	
Sirds funkcijas traucējumi			miokardīts, perikardīts		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				alerģiskas un fibrotiskas plaušu reakcijas (tostarp aizdusa, klepus, bronhospazmas, alveolīts, pulmonāla eozinofīlija, plaušu infiltrācija, pneimonīts), intersticiāla pneimonija, eozinofilā pneimonija, plaušu bojājumi	pleirīts
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	dispepsija		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	izsitumi	nātrene, nieze	fotosensitivitāte*	alopēcija	zāļu reakcija ar eozinofīliju 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	vilkēdei līdzīgs sindroms ar perikardīta un pleiroparikardīta simptomiem, kā

					arī izsitumiem un artralģiju nefrolitiāze**
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				nieru darbības traucējumi, kas ietver akūtu un hronisku intersticiālu nefrītu, nieru mazspēju, nefrotiskais sindroms un nieru mazspēja, kas pēc agrīnas zāļu lietošanas pārtraukšanas var būt atgriezeniska	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				oligospermija (atgriezeniska)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		drudzis, sāpes krūšu kurvī			mesalazīna nepanesība ar C reaktīvā proteīna paaugstināšanos un/vai slimības simptomu saasināšanās
Izmeklējumi					paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs, ķermeņa masas samazināšanās, samazināts kreatinīna klīrenss, palielināta amilāzes koncentrācija, palielināts eritrocītu grimšanas ātrums, lipāzes aktivitātes pastiprināšanās, palielināta atlieku slāpekļa koncentrācija

*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, locītavu sāpēm un alopēciju.

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

Vienlaicīga mesalazīna un mielosupresīvu zāļu, piemēram, azatioprina vai 6-MP, 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 tablešu 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 jebkādām 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 nav, un terapijai jābūt simptomātiskai un uzturošai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: intestināli pretiekaisuma līdzekļi, ATK kods: A07EC02

Darbības mehānisms

Asacol satur mesalazīnu, kas pazīstams arī kā 5-aminosalicilskābe, kam raksturīga pretiekaisuma iedarbība, tās 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 leukotriēnu (LTB₄ un 5-HETE) sintēze zarnu sienu makrofāgos tiek inhibēta. Nesen pierādīts, ka 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 čūlainā kolīta ārstēšana

Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu lietošanas drošums un efektivitāte tika salīdzināti ar placebo 10 nedēļu ilgā kontrolētā pētījumā ar 140 viegla vai vidēji smaga čūlainā kolīta pacientiem.

Šo indikāciju arī pētīja septiņos kontrolētos un trīs atklātos klīniskajos pētījumos. Kopumā pētījumā tika iesaistīti 787 pacienti, no kuriem 559 saņēma Asacol 400 mg zarnās šķīstošās tabletes. Trīs pētījumi bija placebo

kontrolēti pētījumi, un vienā no tiem Asacol efektivitāte tika salīdzināta arī ar citām perorāli lietojamām mesalazīnu saturošām zālēm. Pieci pētījumi tika veikti bez salīdzinājuma zālēm. Šajos pētījumos izvērtēja Asacol devas. Vienā pētījumā tika salīdzināta mesalazīna un sulfasalazīna efektivitāte. Pētījumos tika lietotas no 1,2 līdz 4,8 g dienā lielas Asacol devas. Vienā pētījumā lietoja datorizētu morfometriju, lai salīdzinātu Asacol un prednizalona klizmu efektivitāti. Šie pētījumi pierādīja Asacol drošumu un efektivitāti viegla vai vidēji smaga čūlainā kolīta ārstēšanai, lietojot mesalazīnu devās no 2,4 g - 4,8 g dienā.

Čūlainā kolīta remisijas uzturēšanai

Šo indikāciju pētīja piecos kontrolētos un divos atklātos klīniskajos pētījumos, kur tika iesaistīti 677 pacienti, no kuriem 406 saņēma Asacol 400 mg zarnās šķīstošās tabletes. Trīs pētījumos tika salīdzināta ārstēšana ar Asacol un sulfasalazīnu, vienā pētījumā - ārstēšana ar Asacol un citām iekšķīgi lietojamām mesalazīnu saturošajām zālēm, un salīdzināta ar placebo vienā pētījumā. Tika lietotas mesalazīna devas no 0,8 līdz 4,4 g dienā. Šie pētījumi pierādīja Asacol efektivitāti un drošumu čūlainā kolīta remisijas uzturēšanā, lietojot mesalazīnu devās no 1,6 - 2,4 g dienā.

Remisijas uzturēšana Krona slimības gadījumā

Šo indikāciju pētīja vienā dubultklā, vienā retrospektīvā un divos atklātos klīniskajos pētījumos, kur tika iesaistīti 336 pacienti, no kuriem 159 pacienti saņēma Asacol 400 mg zarnās šķīstošās tabletes. Ārstēšana ar Asacol tika salīdzināta ar sulfasalazīnu vienā pētījumā un ar placebo vai nespecifisku ārstēšanu trīs pētījumos. Divu pētījumu dati apstiprināja Asacol efektivitāti postoperatīvu Krona slimības recidīvu profilaksei. Šie pētījumi apstiprināja, ka Asacol lietošana devā 2,4 g dienā ir efektīva un droša terapija likumainās zarnas terminālās daļas un resnās zarnas Krona slimības ārstēšanai, t.sk. pacientiem pēc operācijas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Asacol ilgstošās darbības tabletes ir pārklātas ar pH atkarīgu polimēra apvalku, kas nodrošina mesalazīna atbrīvošanos tikai, ja pH ir lielāks par 7, t.i., likumainās zarnas terminālajā daļā un lokzarnā, kas iekaisīgas zarnu slimības gadījumos ir galvenās iekaisuma lokalizācijas vietas. Pēc sākotnējās apvalka saīsināšanas mesalazīns turpina atbrīvoties neatkarīgi no pH. Asacol tabletes ir izveidotas, lai uzsūkšanās no gremošanas trakta būtu pēc iespējas mazāka.

2.tabulā apkopoti mesalazīna un tā metabolīta N-acetil-mesalazīna farmakokinētiskie parametri pēc vienreizējas 2,4 g mesalazīna devas veselīgiem brīvprātīgajiem tukšā dūšā vai pēc ēšanas.

Pēc vienreizējas 6 Asacol 400 mg zarnās šķīstošo tablešu lietošanas vienlaikus ar ēdienu mesalazīna C_{max} paaugstinājās 2,39 reizes un iedarbības pakāpe ($AUC_{0-t_{last}}$) paaugstinājās 1,57 reizes. Savukārt, ja vienlaikus tika arī paēsts, N-acetilmesalazīna C_{max} paaugstinājās 1,55 reizes un iedarbības pakāpe paaugstinājās tikai 1,1 reizes.

Pēc vienreizējas 3 Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu lietošanas vienlaikus ar ēdienu mesalazīna C_{max} paaugstinājās 1,69 reizes un iedarbības pakāpe ($AUC_{0-t_{last}}$) paaugstinājās 1,23 reizes. Savukārt, ja vienlaikus tika arī paēsts, N-acetilmesalazīna C_{max} paaugstinājās 1,28 reizes un iedarbības pakāpe praktiski nemainījās.

Izpētot neizmainīta mesalazīna un tā galvenā metabolīta N-acetilmesalazīna koncentrāciju urīnā, tika konstatēts, ka pēc vienreizējas 6 Asacol 400 mg zarnās šķīstošo tablešu lietošanas apmēram 25% no devas (vairāk nekā 95% metabolīta veidā) esot tukšā dūšā un apmēram 30% no devas (vairāk nekā 90% metabolīta veidā) pēc ēšanas tika izvadīti caur nierēm 60 stundu laikā. Pēc vienreizējas 3 Asacol 800 mg tablešu lietošanas apmēram 23% no devas (vairāk nekā 95% metabolīta veidā) tika izvadīti caur nierēm 60 stundu laikā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.

2.tabula: Farmakokinētiskie parametri veselīgiem brīvprātīgajiem tukšā dūšā un pēc ēšanas pēc vienreizējas 2,4 g mesalazīna devas (6 Asacol 400 mg vai 3 Asacol 800 mg zarnās šķīstošās tabletes).

Parametrs	6 Asacol 400 mg ilgstošās darbības tabletes	3 Asacol 800 mg ilgstošās darbības tabletes
-----------	--	--

	Mesalazīns		N-acetil-mesalazīns		Mesalazīns		N-acetil-mesalazīns	
	Tukšā dūšā	Paēdot	Tukšā dūšā	Paēdot	Tukšā dūšā	Paēdot	Tukšā dūšā	Paēdot
t_{lag}^1 (st.h)	4,5	9,0	-	-	4,5	14,5	-	-
C_{max}^2 (ng/ml)	722,11	1725,93	1437,90	2235,32	387,86	653,56	971,09	1245,46
t_{max}^3 (st.)	9,5	22,0	12,0	24,0	14,0	30,0	14,0	30,0
$t_{1/2}^4$ (st.) (robežās)	20 (5 – 77)	-	-	-	17 (10 – 50)	-	-	-
CL^5 (l/st.)	135	-	-	-	318	-	-	-

¹ t_{lag} - mediāna (mesalazīna koncentrācijas 2 ng/ml apakšējā robeža);

² C_{max} – vidējais ģeometriskais;

³ t_{max} – mediāna;

⁴ $t_{1/2}$ - pusizvades perioda mediāna;

⁵ CL - kopējā klirensa vidējais ģeometriskais.

Izkliede

Apmēram 43% mesalazīna un apmēram 78% N-acetilmesalazīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. Apmēram 75% no lietotās devas paliek zarnu lūmenā un gļotādā. Pēc vienreizējas 2,4 g mesalazīna (6 Asacol 400 mg zarnās šķīstošās tabletes) devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā vidējais izkļiedes tilpums uz kilogramu ķermeņa masas bija 59,07 l/kg (vidējais ģeometriskais: 48,86 l/kg). Tā kā tiek absorbēti 24,8% no lietotās devas, šis parametrs atbilst 14,65 l/kg (vidējais ģeometriskais: 12,12 l/kg).

Pēc vienreizējas 3 Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā vidējais izkļiedes tilpums uz kilogramu ķermeņa masas bija 147,73 l/kg (vidējais ģeometriskais: 76,06 l/kg). Tā kā tiek absorbēti 23,2% no lietotās devas, šis parametrs atbilst 34,27 l/kg (vidējais ģeometriskais: 17,65 l/kg).

Mātes pienā ir konstatēta neliela mesalazīna un N-acetilmesalazīna koncentrācija. Šī fakta klīniskā nozīme nav noteikta.

Biotransformācija

Mesalazīns zarnu gļotādā un aknās metabolizējas par neaktīvu metabolītu N-acetilmesalazīnu. Pēc iekšķīgas lietošanas apmēram 90% zāļu konstatē urīnā tā galvenā metabolīta N-acetilmesalazīna veidā.

Eliminācija

Mesalazīns tiek izvadīts no organisma galvenokārt ar fēcēm un urīnu mesalazīna vai tā N-acetilmetabolīta veidā. Pēc 2,4 g mesalazīna devas lietošanas (6 Asacol 400 mg zarnās šķīstošās tabletes) veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā mesalazīna klirensa vidējais ģeometriskais bija 135 l/stundā (CV% = 61,43%, individuāli). Vidējais eliminācijas pusperiods bija 20 stundas (no 5 līdz 77 stundām).

Pēc 3 Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā mesalazīna klirensa vidējais ģeometriskais bija 318 l/stundā (CV% = 137,67%, individuāli). Vidējais eliminācijas pusperiods bija 17 stundas (no 10 līdz 50 stundām).

Apmēram 25% no kopējās lietotās devas tukšā dūšā 6 Asacol 400 mg zarnās šķīstošo tablešu gadījumā un 23% no kopējās lietotās devas 3 Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu gadījumā 60 stundas pēc lietošanas tiek konstatēti urīnā, galvenokārt N-acetilmesalazīna un mesalazīna (~1%) veidā.

Linearitāte/nelinearitāte

Krustota dizaina pētījumā ar 3 pārbaudes periodiem un 3 ascendentajiem iekšķīgi lietojamām Asacol 400 mg zarnās šķīstošo tablešu devām, kad 4 sekojošas devas tika lietotas ik pēc 6 stundām (kopējā mesalazīna dienas deva: 3200, 4800, 6400 mg) tika pierādīts, ka mesalazīna uzsūkšanās un eliminācija ir devas atkarīga visām 3 pētītajām devām. Apmēram ¾ no katras devas klīniski iedarbojās resnajā zarnā. Tikai apmēram ¼ no devas uzsūcās un izdalījās ar urīnu, galvenokārt kā metabolīts. Balstoties uz izdali ar urīnu, C_{max} plazmā un kombinēto plazmas AUC, visām 3 Asacol devām novēroja lineāru atbildi uz devu. Klīniskā iedarbība, domājams, ir līdzīga pētījuma rezultātiem.

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 pieļaujamās. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Nātrija cietes glikolāts

Magnija stearāts

Talks

Povidons

Tabletes apvalks:

Metakrilskābes un metilmetakrilāta kopolimērs (1:2)

Talks

Trietilcitrāts

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Makrogols 6000

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Asacol 400 mg ilgstošās darbības tabletes: 20 vai 100 tabletes PVH/alumīnija blisteros.

Asacol 800 mg ilgstošās darbības tabletes: 10 vai 50 tabletes PVH/alumīnija blisteros.

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-167 51 Bromma

04-0435/IB/232 un 05-0531/IB/233

Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

400 mg tabletes: 04-0435

800 mg tabletes: 05-0531

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMI

Reģistrācijas datums 400 mg tabletēm: 2004. gada 22. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums 400 mg tabletēm: 2009. gada 21. decembris

Reģistrācijas datums 800 mg tabletēm: 2005. gada 19. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums 800 mg tabletēm: 2009. gada 21. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2023