

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yaldigo 1 g supozitoriji

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs supozitorijs satur 1 g mesalazīna (*mesalazinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Supozitorijs.

Gaiši bēšā krāsā, torpēdas formas, 33 x 11 mm izmēra supozitoriji.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Akūta viegla līdz vidēji smaga čūlaina kolīta, kas skāris taisno zarnu (čūlaina proktīta), ārstēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem

Viens Yaldigo 1 g supozitorijs, ievietojot to taisnajā zarnā, vienu reizi dienā (atbilst 1 g mesalazīna diennaktī).

Pediatriskā populācija

Ir maza pieredze un tikai ierobežoti dati par iedarbību bērniem.

Lietošanas veids

Tikai rektālai lietošanai.

Yaldigo 1 g supozitorijus ieteicams lietot pirms gulētiešanas.

Ārstējoties ar Yaldigo 1 g supozitorijiem, tie ir jālieto regulāri un nepārtraukti, jo tas ir vienīgais veids, kā panākt sekmīgu dzīšanu.

Ārstēšanas ilgums

Lietošanas ilgumu nosaka ārsts.

4.3. Kontrindikācijas

Yaldigo 1 g supozitoriji ir kontrindicēti pacientiem ar:

- zināmu paaugstinātu jutību pret salicilātiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ārstēšanas sākuma, kā arī tās laikā pēc ārstējošā ārsta izvēles jāveic asins analīzes (pilna asinsaina, aknu funkcionālie rādītāji, tādi kā ALAT vai AsAT, kreatinīna līmenis serumā) un urīna analīzes ar teststrēmeli. Saskaņā ar ieteikumiem atkārtotas analīzes ieteicams veikt 14 dienas pēc ārstēšanas uzsākšanas un vēl divas līdz trīs reizes ar 4 nedēļas ilgiem starplaikiem. Ja rezultāti ir normas robežās, atkārtotas pārbaudes vēlams veikt ik trīs mēnešus. Ja parādās jauni simptomi, analīzes jāveic nekavējoties. Attiecībā uz pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem Yaldigo 1 g supozitorijus lietot nedrīkst. Ja ārstēšanas laikā pasliktinās nieru darbība, jāapsver iespējama mesalazīna izraisīta toksiska iedarbība uz nierēm.

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

Pacienti ar plaušu slimību (īpaši astmu) Yaldigo 1 g supozitoriju lietošanas laikā ļoti uzmanīgi jānovēro.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir nevēlamās sulfasalazīna saturošu zāļu izraisītas blakusparādības, Yaldigo 1 g supozitoriju lietošanas kursa sākumā, nepieciešama rūpīga medicīniska uzraudzība. Ja Yaldigo 1 g supozitoriji izraisa akūtas nepanesības reakcijas, piemēram, krampjus vēderā, akūtas sāpes vēderā, drudzi, stipras galvassāpes un izsitumus, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc.

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, glotādas bojājumi vai kāda cita paaugstinātas jutības pazīme.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiski mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Pacientiem, kas tiek vienlaikus ārstēti ar azatioprīnu, 6-merkaptopurīnu vai tioguanīnu, būtu jāņem vērā, ka azatioprīna, 6-merkaptopurīna vai tioguanīna mielosupresīvais efekts var pastiprināties. Ir vāji pierādījumi tam, ka mesalazīns var samazināt varfarīna antikoagulējošo iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Yaldigo 1 g supozitoriju lietošanu grūtniecēm nav pietiekami. Tomēr dati par ierobežotu skaitu zāļu iedarbībai pakļautu grūtniecību neliecina par nevēlamu mesalazīna ietekmi uz grūtniecību vai augļa/jaundzimušā bērna veselību. Pašlaik citi būtiski epidemioloģiski dati nav pieejami. Vienā atsevišķā gadījumā pēc ilgstošas lielas mesalazīna devu lietošanas (2 - 4 g perorāli) grūtniecības laikā jaundzimušajam ir ziņota nieru mazspēja.

Ar dzīvniekiem veikto iekšķīgi lietota mesalazīna pētījumu rezultāti neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūsnības gaitu, embrija/augļa attīstību, atnešanos vai postnatālo attīstību.

Lietot Yaldigo 1 g supozitorijus grūtniecības laikā drīkst tikai gadījumā, ja pozitīvais efekts ir lielāks par iespējamo risku.

Barošana ar krūti

N-acetil-5-aminosalicilskābe un mesalazīns (mazākā daudzumā) izdalās mātes pienā. Līdz šim pieredze par šo zāļu lietošanu sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, ir ierobežota.

Zīdāinim nav iespējams izslēgt paaugstinātas jutības reakciju, tādu kā caureja. Tādēļ barošanas ar krūti laikā Yaldigo 1 g supozitorijus drīkst lietot tikai tad, ja potenciālais ieguvums atsver iespējamo risku. Ja zīdāinim attīstās caureja, barošana ar krūti jāpārtrauc.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Yaldigo 1 g supozitoriji neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos, kuros tika iekļauti 248 dalībnieki, 1 g mesalazīna supozitoriju lietošanas laikā nevēlamās blakusparādības bija aptuveni 3% pacientu. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (aptuveni 0,8% pacientu) un kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības (aizcietējums aptuveni 0,8% gadījumu; slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā – katrs 0,4% gadījumu).

Mesalazīna lietošanas laikā ziņots par šādām blakusparādībām:

Orgānu sistēmas klase	Biežums pēc MedDRA klasifikācijas		
	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		Asinsainas izmaiņas (aplastiskā anēmija, agranulocitoze, pancitopēnija, neitropēnija, leukopēnija, trombocitopēnija)	
Nervu sistēmas traucējumi	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, bronhu spazmas, alveolīts, pulmonāla eozinofīlija, plaušu infiltrācija, pneimonīts)	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, caureja, meteorisms, slikta dūša, vemšana, aizcietējums	Akūts pankreatīts	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nieru darbības traucējumi, tostarp arī akūts un hronisks intersticiāls nefrīts un nieru mazspēja	Nefrolitiāze*

Orgānu sistēmas klase	Biežums pēc MedDRA klasifikācijas		
	Reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000)	Ļoti reti (<1/10 000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Fotosensitivitāte	Alopēcija	Zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS) un toksiskā epidermas nekrolīze (TEN)
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija, artralģija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstinātas jutības reakcijas, tādas kā alerģiska eksantēma, zāļu izraisīts drudzis, sarkanās vilkēdes sindroms, pankolīts	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Izmaiņas aknu darbības analīžu rezultātos (transamināžu un holestāzes rādītāju paaugstināšanās), hepatīts, holestātisks hepatīts	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi		Oligospermija (atgriezeniska)	

*Sīkāku informāciju skatīt 4.4 apakšpunktā.

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).

Fotosensitivitāte

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

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

Dati par retiem pārdozēšanas gadījumiem (piemēram, pēc pašnāvības mēģinājumiem, lietojot lielas mesalazīna devas iekšķīgi) neliecina par nefro- vai hepatotoksicitāti. Specifisks antidots nav zināms, un terapijai jābūt simptomātiskai un uzturošai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi zarnu iekaisuma ārstēšanai, ATK kods: A07EC02.

Darbības mehānisms

Preteikaisuma darbības mehānisms nav zināms. *In vitro* veikto pētījumu rezultāti norāda, ka var būt nozīme lipoksigenāzes inhibīcijai. Pierādīta arī ietekme uz prostaglandīnu koncentrāciju zarnu gļotādā. Mesalazīns (5-aminosalicilskābe/5-ASS) darbojas arī kā reaktīvo skābekļa radikāļu absorbētājs. Sasniedzot zarnas lūmenu, rektāli lietotais mesalazīns iedarbojas galvenokārt lokāli uz zarnu gļotādu un zemgļotādas audiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

1 g mesalazīna supozitoriju klīnisko efektivitāti un drošumu vērtēja daudzcentru III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 403 pacienti ar endoskopiski un histoloģiski apstiprinātu vieglu līdz vidēji aktīvu čūlainu proktītu. Vidējais slimības aktivitātes indekss (SAI) pētījuma sākumā bija $6,2 \pm 1,5$ (diapazons: 3 - 10). Pacientus randomizēti iedalīja ārstēšanai ar vienu 1 g mesalazīna supozitoriju (1 g vienu reizi dienā grupa) vai trīs supozitorijiem pa 0,5 g mesalazīna (0,5 g trīs reizes dienā grupa) dienā 6 nedēļas. Primārais efektivitātes mainīgais raksturlielums bija klīniskā remisija, kas definēta kā SAI < 4 noslēguma vizītē vai izstājoties no pētījuma. Noslēguma analīzē atbilstoši protokolam 87,9% pacientu 1 g vienu reizi dienā grupā un 90,7% pacientu 0,5 g trīs reizes dienā grupā bija sasniegta klīniska remisija (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze: 1 g vienu reizi dienā grupā: 84,0%; 0,5 g trīs reizes dienā grupā: 84,7%). Vidējās SAI pārmaiņas no pētījuma sākuma bija -4,7 abās ārstēšanas grupās. Ar zālēm saistītas nevēlamās blakusparādības neradās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārēja informācija par mesalazīnu

Uzsūkšanās

Visvairāk mesalazīna absorbējas zarnu proksimālajos rajonos, bet vismazāk – distālajos.

Biotransformācija

Mesalazīns presistēmiski metabolizējas gan zarnu trakta gļotādā, gan aknās par farmakoloģiski neaktīvo N-acetil-5-aminosalicilskābi (N-Ac-5-ASS). Šķiet, ka šī acetilēšanās notiek neatkarīgi no pacientam raksturīgā acetilēšanās fenotipa. Daži acetilēšanās procesi notiek arī ar resnās zarnas baktēriju iedarbības starpniecību. Ar proteīniem saistās attiecīgi 43% mesalazīna un 78% N-Ac-5-ASS.

Eliminācija

Mesalazīna un tā metabolīta N-Ac-5-ASS eliminācija notiek kopā ar fekālijām (lielākā daļa), caur nierēm (atkarīgi no lietošanas veida, zāļu formas un mesalazīna atbrīvošanās ceļa mainās robežās starp 20 un 50%) un kopā ar žulti (mazākā daļa). Caur nierēm galvenokārt notiek N-Ac-5-ASS ekskrēcija. Aptuveni 1% kopējās iekšķīgi lietotās mesalazīna devas galvenokārt N-Ac-5-ASS formā izdalās mātēs pienā.

Yaldigo 1 g supozitoriju īpašības

Izkliede

Scintigrāfiskajos pētījumos, kas tika veikti ar līdzīgu zāļu formu – 500 mg mesalazīna supozitorijiem, kas satur ar tehnēciju iezīmētu mesalazīnu, ir pierādīts, ka ķermeņa temperatūras ietekmē izkusuša supozitorija maksimālā izkļiedšanās notiek pēc 2 - 3 stundām. Šī izkļiedšanās galvenokārt aprobežojas ar taisno zarnu un taisnās zarnas un sigmoidveida zarnas savienojumu. Pastāv pieņēmums, ka Yaldigo 1 g supozitoriji iedarbojas ļoti līdzīgi un tādēļ ir īpaši piemēroti proktīta (čūlaina taisnās zarnas kolīta) ārstēšanai.

Uzsūkšanās

Veseliem cilvēkiem tukšā dūšā pēc vienas rektālas 1 g mesalazīna supozitorija devas lietošanas vienu reizi dienā vidējā 5-ASS koncentrācija plazmā bija 192 ± 125 ng/ml (robežās no 19 līdz 557 ng/ml), bet galvenā metabolīta N-Ac-5-ASS koncentrācija bija 402 ± 211 ng/ml (robežās no 57 līdz 1070 ng/ml). Laiks līdz 5-ASS augstākās koncentrācijas sasniegšanai plazmā bija $7,1 \pm 4,9$ st. (robežās 0,3 – 24 st.).

Eliminācija

Veseliem cilvēkiem tukšā dūšā pēc vienas rektālas 1 g mesalazīna supozitorija devas, 48 stundu laikā ar urīnu tika izvadīti aptuveni 14% no lietotās 5-ASS devas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos mesalazīna standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, kancerogenitāti (žurkām) vai toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, lietojot lielas perorālas mesalazīna devas, ir novērota toksiska iedarbība uz nierēm (nieru papilu nekroze un proksimālo izlocīto kanāliņu vai visa nefrona epitēlija bojājumi). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

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

Cietie tauki.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums (plāksnīte): PVH/polietilēna plēve.
Iepakojuma izmēri: 10, 20, 30, 60, 90.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135

SE-167 51 Bromma
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

21-0007

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 19. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2023

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnē www.zva.gov.lv