

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Asacol 400 mg ilgstošās darbības tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena ilgstošās darbības tablete satur 400 mg mesalazīna (*Mesalazinum*).

Satur arī 76,4 mg laktozes, skatīt apakšpunktu 4.4.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

### 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tabletes.

Sarkani brūnas iegarenas apvalkotās tabletes.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

*Čūlainais kolīts*

Vieglas līdz vidēji smagas akūtas slimības ārstēšanai. Remisijas uzturēšanai.

*Krona ileokolīts*

Remisijas uzturēšanai.

#### 4.2 Devas un lietošanas veids

Lietošanas veids: perorāli.

Šīs tabletes jānorij veselās vienu stundu pirms ēšanas, uzdzertot glāzi ūdens. Pirms norīšanas tās nav atļauts sakošļāt, sasmalcināt vai sadalīt. Ja viena vai vairākas devas ir izlaistas, nākamā deva jālieto kā parasti.

Pieaugušie

*Čūlainais kolīts*

*Akūta slimība:* 2,4 - 4 g dienā dalītās devās.

*Balstterapija:* 1,2 - 2,4 g dienā dalītās devās.

*Krona ileokolīts*

*Balstterapija:* 2,4 g dienā dalītās devās.

Pediatriskā populācija

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

6 gadus veci un vecāki bērni

- Aktīva slimība: 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.
- Uzturošā terapija: nosaka individuāli, sākot ar 15-30 mg/kg/dienā, sadalot devu reizes devās. Kopējai devai nevajadzētu pārsniegt 2 g/dienā.

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

#### Gados vecāki pacienti

Zāles jālieto piesardzīgi un tikai pacientiem ar normālu nieru darbību.

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret mesalazīnu vai kādu no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).
- Diagnosticēta alerģija pret salicilātiem.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Smagi nieru darbības traucējumi (GFĀ mazāks par 30 ml/min).

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem zāles nav ieteicamas. Lietojot pacientiem ar paaugstinātu urīnvielas koncentrāciju asinīs vai proteīnūriju, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem terapijas laikā attīstās nieru darbības traucējumi, iespējamās aizdomas par mesalazīna izraisītu nefrotoksicitāti.

Pirms Asacol lietošanas sākuma, kā arī Asacol lietošanas laikā reizi gadā visiem pacientiem ieteicams novērtēt nieru darbību.

Parasti šo pārbaudi ieteicams veikt 14 dienu laikā pēc terapijas sākuma un nākamo 12 nedēļu laikā – ik pēc četrām nedēļām. Īsi intervāli starp pārbaudēm drīz pēc Asacol lietošanas sākuma ļaus konstatēt reti sastopamus alerģiskus nieru darbības traucējumus. Ja pacientam nav akūtas alerģiskas nieru atbildreakcijas, intervālus starp pārbaudēm var pagarināt līdz sešiem mēnešiem un pēc pieciem gadiem pārbaudes veikt reizi gadā. Gadījumā, ja parādās papildu slimības pazīmes, nepieciešamas sīkākas pārbaudes. Ja ir pierādījumi par nieru darbības traucējumiem, Asacol lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

#### Asins sastāva pārmaiņas

Ļoti retos gadījumos aprakstītas nopietnas asins sastāva pārmaiņas. Pirms terapijas sākuma, kā arī tās laikā jāveic hematoloģiski izmeklējumi, tostarp arī jānosaka pilna asinsaina. Parasti šādas pārbaudes ieteicams veikt 14 dienu laikā pēc terapijas sākuma un nākamo 12 nedēļu laikā – ik pēc četrām nedēļām. Ja rezultāti ir normāli, šādas pārbaudes ieteicams veikt reizi ceturksnī. Ja rodas papildu slimības pazīmes, nepieciešamas sīkākas pārbaudes.

Šo procedūru īpaši nepieciešams ievērot, ja pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām terapijas laikā, piemēram, neizskaidrojama asiņošana, hematomu veidošanās, purpura, anēmija, nepārejošs drudzis vai rīkles iekaisums. Ja pastāv aizdomas vai pierādījumi par asins sastāva pārmaiņām, Asacol lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

#### Aknu darbības traucējumi

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

#### Sirds paaugstinātas jutības reakcijas

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

#### Paaugstināta jutība pret sulfasalazīnu

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret sulfasalazīnu, ārstēšanu drīkst sākt tikai rūpīgas medicīniskas uzraudzības apstākļos. Ja parādās akūti nepanesības simptomi, piemēram, krampji, sāpes vēderā, drudzis, stipras galvassāpes vai izsitumi, terapija nekavējoties jāpārtrauc.

#### Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas

Kuņģa vai divpadsmitpirkstu čūlas gadījumā teorētisku apsvērumu dēļ terapija jāsāk piesardzīgi.

#### Ogļhidrātu nepanesība

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

#### Tabletes izkārņjumos

Dažkārt aprakstīts, ka izkārņjumos atrastas veselas tabletes. Tas, kas izskatās pēc veselām tabletēm, dažos gadījumos var būt pilnīgi tukšas tablešu apvalku čaulas. Asacol 400 mg ilgstošās darbības tabletes savu saturu atbrīvo pat tad, ja saglabājas to apvalku fragmenti. Pēc pH 7,0 sasniegšanas apvalka plaisas ir pietiekamas, lai no tabletēm atbrīvotos mesalazīns. No šī brīža process ir neatgriezenisks un tādēļ neatkarīgi no zarnu vides pH mesalazīns atbrīvosies nepārtraukti. Ja tabletes izkārņjumos novēro atkārtoti, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem zāles jālieto piesardzīgi un to atļauts ordinēt tikai pacientiem ar normālu nieru darbību.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Sulfasalazīns samazina digoksīna absorbciju. Datu par digoksīna un mesalazīna mijiedarbību nav.

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par iespējamām INR izmaiņām, lietojot vienlaikus ar varfarīnu.

Mesalazīns var pastiprināt azatioprīna un 6-merkaptopurīna imunosupresīvo iedarbību. Iespējamās dzīvībai bīstamas infekcijas. Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz infekciju un imūnās sistēmas darbības nomākuma pazīmēm. Regulāri (reizi nedēļā) jākontrolē hematoloģiskie parametri, īpaši leukocītu un limfocītu skaits, īpaši šādas kombinētas terapijas sākumā (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja leukocītu skaits pēc viena mēneša ir stabils, nākamās 12 nedēļas pārbaudi var veikt ik pēc četrām nedēļām, kam seko pārbaudes ar trīs mēnešus ilgiem starplaikiem.

Nieru reakciju risku var paaugstināt vienlaicīga zināmo nefrotoksisko preparātu, piemēram, NPL, azatioprīna vai metotreksāta lietošana. Tomēr nevēlamas blakusparādības, kas apstiprinātu šādu mijiedarbību, nav aprakstītas.

### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

#### Grūtniecība

Dati par ierobežotu skaitu grūtnieču (627), kuras bijušas pakļautas mesalazīna iedarbībai, par paaugstinātu iedzimtu anomāliju risku neliecina. Tomēr dažos pētījumos ir pierādīta priekšlaicīgu dzemdību sastopamības palielināšanās un mazāka ķermeņa masa jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā ārstētas ar mesalazīnu. Ar dzīvniekiem veikto pētījumu rezultāti neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecības gaitu, augļa attīstību, atnešanos vai postnatālo attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3). Ordinējot preparātu grūtniecēm, jāievēro piesardzība.

#### Zīdīšana

Cilvēka pienā ir konstatēta neliela mesalazīna un tā N-acetilmetabolīta koncentrācija. Šī fakta klīniskā nozīme nav noteikta. Ordinējot mesalazīnu sievietēm, kuras zīda bērnu, jāievēro piesardzība.

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Asacol tabletes neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Asacol klīnisko pētījumu datu bāzē ir iekļauts 651 ar Asacol 400 mg ilgstošās darbības tabletēm ārstēts patients. Mesalazīna dienas devas bija robežās no 0,8 g līdz 4,8 g, bet vidējais ārstēšanas ilgums bija no četrām nedēļām līdz četriem gadiem.

Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas deviņu dubultmaskētu un sešu atklātu klīnisko pētījumu laikā un par kurām pastāv aizdomas, ka tās saistītas ar mesalazīna lietošanu (vai kuru saistību nav iespējams izslēgt), norādītas pēc orgānu sistēmām.

Vienīgā ļoti bieži sastopamā nevēlamā blakusparādība bija galvassāpes, kas radās aptuveni 17,8 % pacientu. Bieži aprakstītas turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības: slikta dūša (8,4 %), dispepsija (7,5 %), sāpes vēderā (4,3 %), reibonis (4 %), izsitumi (2,8 %), vemšana (2,5 %), locītavu sāpes (2,3 %), caureja (1,8 %) un zāļu lietošanas izraisīts drudzis (1,7 %).

Ir aprakstītas orgāniem specifiskas alerģiskas reakcijas, kas skar sirdi, plaušas, aknas, nieres, aizkuņģa dziedzeri, ādu un zemādas audus.

Ja pacientiem, kuru anamnēzē ir paaugstināta jutība pret sulfasalazīnu, parādās akūti nepanesības simptomi, piemēram, krampji, sāpes vēderā, drudzis, stipras galvassāpes vai izsitumi, terapija nekavējoties jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.4).

Turpmāk nosauktās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc orgānu sistēmas un biežuma. To biežuma definīcijas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ) vai ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi**

Retāk: anēmija

#### **Nervu sistēmas traucējumi**

Ļoti bieži: galvassāpes.

Bieži: reibonis.

Retāk: parestēzijas, troksnis ausīs.

#### **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

Bieži: sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, caureja, dispepsija.

Retāk: meteorisms.

#### **Ādas un zemādas audu bojājumi**

Bieži: izsitumi.

Retāk: nātrene, nieze.

#### **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas un kaulu bojājumi**

Bieži: locītavu sāpes.

Retāk: muskuļu sāpes.

#### **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā**

Bieži: zāļu lietošanas izraisīts drudzis.

Retāk: zāles neiedarbojas.

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības minētas spontānajos ziņojumos vai literatūrā. To biežums nav zināms.

#### **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi**

Agranulocitoze, pancitopēnija, aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu darbības nomākums, leukopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija, eozinofīlija, asins sastāva pārmaiņas.

#### **Sirds funkcijas traucējumi**

Miokardīts, perikardīts.

#### **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības**

Elpas trūkums, pneimonija, intersticiāla pneimonija, eozinofila pneimonija, sāpes krūšu kurvī, plaušu darbības traucējumi, klepus.

#### **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

Akūts pankreatīts, kolīta simptomu saasināšanās.

#### **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi**

Hepatīts, aknu darbības analīžu rezultātu novirzes.

#### **Ādas un zemādas audu bojājumi**

Matu izkrišana.

#### **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas un kaulu bojājumi**

Vilkēdei līdzīgs sindroms, kura galvenie simptomi ir perikardīts un pleioperikardīts, kā arī izsitumi un locītavu sāpes.

#### **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**

Nefrotiskais sindroms, intersticiāls nefrīts un nieru mazspēja, kas pēc preparāta lietošanas pārtraukšanas var būt atgriezeniska.

#### **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.

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 – zarnu traktā un locītavu sāpēm.

Ja pacientam terapijas laikā attīstās nieru darbības traucējumi, jādomā par mesalazīna izraisītu nefrotoksicitāti, kas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas var būt atgriezeniska (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

Vienlaicīga imunosupresīvu zāļu, piemēram, azatioprina vai 6-MP, lietošana var izraisīt leikopēniju (skatīt apakšpunktu 4.5).

Vienlaicīga NPL, azatioprina vai metotreksāta lietošana var palielināt nieru reakciju risku (skatīt apakšpunktu 4.5).

### **4.9 Pārdozēšana**

Klīniskas pieredzes par Asacol 400 mg ilgstošās darbības tablešu pārdozēšanu nav. Mesalazīns nemetabolizējas par salicilātu. Specifiska mesalazīna antidota pārdozēšanas gadījumiem nav un terapijai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Tā var ietvert intravenozas piemērotu elektrolītu infūzijas.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmaceitiskā grupa: intestināli pretiekaisuma līdzekļi.  
ATĶ kods A07EC02

Asacol 400 mg ilgstošās darbības tabletes satur mesalazīnu [ATĶ kods A07EC02], kas pazīstams arī kā 5-aminosalicilskābe, kam raksturīga pretiekaisuma iedarbība, kuras mehānisms vēl nav pilnīgi noskaidrots. Koncentrācijās, kas terapijas laikā tiek sasniegtas resnajās zarnās, mesalazīns inhibē polimorfo nukleāro leikocītu migrāciju un šūnu lipooksigenāzi. Pēc tam tiek inhibēta iekaisuma procesus veicinošo leukotriēnu (LTB<sub>4</sub> un 5-HETE) sintēze zarnu sienu makrofāgos. Pētījumu apstākļos mesalazīns inhibēja arī ciklooksigenāzi un tādējādi

tromboksāna B<sub>2</sub> un prostaglandīna E<sub>2</sub> atbrīvošanos, tomēr šīs parādības klīniskā nozīme joprojām nav skaidra. Mesalazīns inhibē trombocītus aktivējošā faktora jeb TAF sintēzi. Nesen pierādīts, ka mesalazīns aktivē PPAR- $\gamma$  receptorus, kuru darbība ir pretēja zarnu iekaisīgo atbildreakciju nukleārajai aktivācijai. Mesalazīns ir arī antioksidants un ir pierādīts, ka tas samazina reaģētspējīgo skābekļa savienojumu sintēzi un piesaista brīvos radikālus.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Asacol ilgstošās darbības tabletēm ir polimēra Eudragit® S apvalks, kas pieļauj mesalazīna atbrīvošanos, kad lūmena vides pH pārsniedz 7, t. i., līkumainās zarnas terminālajā daļā un resnajā zarnā, kas iekaisīgas zarnu slimības gadījumos ir galvenās iekaisuma lokalizācijas vietas. Asacol tabletes ir izstrādātas tā, lai līdz minimumam samazinātu mesalazīna absorbciju no gremošanas trakta. Pēc perorālas lietošanas absorbējas aptuveni 24 % aktīvās vielas. Rezultātā 76 % lietotās devas paliek zarnu lūmenā un gļotādā. Mesalazīns gan zarnu gļotādā, gan aknās metabolizējas par pasīvu metabolītu N-acetilmesalazīnu. Mesalazīna eliminācija notiek tikai ar izkārnījumiem un urīnu mesalazīna un tā N-acetilmetabolīta veidā.

Pēc vienreizējas 0,8 g lielas mesalazīna devas (divu Asacol 400 mg ilgstošās darbības tablešu) lietošanas veselīgiem brīvprātīgajiem vidējās mesalazīna un N-acetilmesalazīna C<sub>max</sub> un T<sub>max</sub> vērtības bija attiecīgi 720 ng/ml un 12,4 stundas un 1000 ng/ml un 13,9 stundas. Mesalazīna eliminācijas pusperiods ir no 9 stundām (pēc vienreizējas devas) līdz 11 stundām (stabilas koncentrācijas apstākļos). Klīnisko pētījumu laikā dažādu pacientu organismā novērotas lielas atšķirības. Aptuveni 43 % mesalazīna un aptuveni 78 % N-acetilmesalazīna saistās ar plazmas proteīniem. Cilvēka pienā ir konstatēta neliela mesalazīna un N-acetilmesalazīna koncentrācija. Šī fakta klīniskā nozīme nav noteikta.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Datu, kas būtu nozīmīgi ārstam, kurš ordinē zāles, un kas papildina datus, kas minēti citos šī ZA punktā, nav.

# 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

## 6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:  
Laktozes monohidrāts  
„A” tipa nātrija cietes glikolāts  
Magnija stearāts (augu izcelsmes) E572  
Talks E553b  
Povidons

Tabletes apvalks:  
Metakrilskābes un metilmetakrilāta kopolimērs (1:2)  
Talks E553b  
Dibutilftalāts  
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.

#### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Asacol 400 mg ilgstošās darbības tabletes pieejamas PVH/alumīnija blisteros pa 10 tabletēm. Blisteri iepakoti kartona kārbīņās pa 20 vai 100 tabletēm (pa 2 vai 10 blisteriem).

#### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Nav īpašu prasību.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Tillotts Pharma AB  
Gustavslundsvägen 135  
SE-167 51 Bromma  
Zviedrija

### **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

04-0435

### **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 22.12.2004

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 21.12.2009

### **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**