

## 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 laktoze (Asacol 400 mg) vai 152,8 mg laktoze (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 ileokolīta 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 vienreiz dienā vai dalītās devās.

##### Krona ileokolīts

- *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.

Lietošanas veids: perorāli.

Šīs tabletes jānorij veselās 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 ( $GF\bar{A} < \text{par } 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

**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.

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 nevēlamas ādas blakusparādības

Saistībā ar mesalazīna lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamajām blakusparādībām (*Severe cutaneous adverse reactions, SCAR*), tostarp zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju 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 saturošus preparātus, 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 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.

Nevēlamas zāļu blakusparādības, lietojot sulfasalazīnu

Pacientiem, 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 čūlas gadījumā teorētisku apsvērumu dēļ terapija jāsaņem piesardzīgi.

Ogļhidrātu nepanesība

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

Tabletes izkārņījumos

Saņemts ierobežots skaits ziņojumu par to, ka izkārņījumos atrastas veselas tabletes. Tas, kas izskatās pēc veselām tabletēm, dažos gadījumos var būt pilnīgi tukšas apvalkoto tablešu čaulas. Ja tabletes izkārņījumos 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.

Pediātriskā 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 azatiopriņu, 6-merkaptopurīnu vai tioguanīnu, būtu jāņem vērā, ka azatiopriņa, 6-merkaptopurīna vai tioguanīna mielosupresīvais efekts var pastiprināties. Šī efekta rezultātā iespējamas dzīvībai bīstamas infekcijas. Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz infekciju un mielosupresiju. Regulāri (vienu reizi nedēļā) jākontrolē hematoloģiskie parametri, īpaši leikocītu, trombocītu un limfocītu skaits, īpaši šādas kombinētas terapijas sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja pēc 1 mēneša leikocītu 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 nenozīmīgi 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 pasliktināšanās (3,6%), hematūriju (2,9%) un ketonūriju (2,1%). Pirmajā tabulā apkopotas ar ārstēšanu saistītas 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.

<b>Nevēlamā blakusparādība</b>	<b>% no 140 Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu lietotājiem</b>	<b>% no 141 placebo lietotājiem</b>
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		
Anēmija	1,4	0,7
Eozinofīlija	1,4	0,0
Leikocitoze	1,4	0,0
Makrocitoze	1,4	0,0
Monocitopēnija	1,4	2,8
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		
Čūlainā kolīta norises pasliktināšanās	3,6	8,5
Hemoroīdi	1,4	0,0
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>		

Hiperbilirubinēmija	1,4	1,4
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		
Galvassāpes	1,4	0,7
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>		
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 eozinofīliju 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 ( $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$ )	Ļoti reti ( $< 1/10000$ )	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		eozinofīlija (alerģiskas reakcijas ietvaros)		asins sastāva pārmaiņas (aplastiskā anēmija, agranulocitoze, pancitopēnija, neitropēnija, leikopēnija, trombocitopēnija)	
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>				paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, alerģiska eksantēma, zāļu izraisīts drudzis, sarkanās vilkēdes sindroms, pankolīts	
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		parestēzija	galvassāpes, reibonis	perifēra neiropātija	
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			miokardīts, perikardīts		

<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības</b>				alerģiskas un fibrotiskas plaušu reakcijas (tostarp aizdusa, klepus, bronhospazmas, alveolīts, pulmonāla eozinofīlija, plaušu infiltrācija, pneimonīts), intersticiāla pneimonija, eozinofilā pneimonija, plaušu bojājumi	pleirīts
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	dispepsija		sāpes vēderā, caureja, gāzu uzkrāšanās, slikta dūša, vemšana	akūts pankreatīts	
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>				izmaiņas aknu darbības analīžu rezultātos (transamināžu un holestāzes rādītāju paaugstināšanās), hepatīts, holestātisks hepatīts	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	izsitumi	nātrene, nieze	fotosensitivitāte*	alopēcija	zāļu reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN)
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>				mialģija, artralģija	vilkēdei līdzīgs sindroms ar perikardīta un pleioperikardīta simptomiem, kā arī izsitumiem un artralģiju
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas</b>				nieru darbības traucējumi, kas ietver akūtu un	nefrolitiāze**

<b>traucējumi</b>				hronisku intersticiālu nefrītu, nieru mazspēju, nefrotiskais sindroms un nieru mazspēja, kas pēc agrīnas zāļu lietošanas pārtraukšanas var būt atgriezeniska	
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>				oligospermija (atgriezeniska)	
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		drudzis, sāpes krūtīs			mesalazīna nepanesība ar C reaktīvā proteīna paaugstināšanos un/vai slimības simptomu saasināšanās
<b>Izmeklējumi</b>					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 – 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 mērķorgānos 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](http://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, ATĶ 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 LTB<sub>4</sub> stimulēto zarnu makrofāgu migrāciju un tas var samazināt zarnu iekaisumu, jo ierobežo makrofāgu migrāciju uz iekaisušajiem rajoniem. Iekaisuma procesus veicinošo leukotriēnu (LTB<sub>4</sub> un 5-HETE) sintēze zarnu sienu makrofāgos tiek inhibēta. Nesen pierādīts, ka mesalazīns aktivē PPAR- $\gamma$  receptorus, kuru darbība ir pretēja zarnu iekaisīgo atbildreakciju nukleārajai aktivācijai.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

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. 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 pierāda Asacol efektivitāti un drošumu čūlainā kolīta remisijas uzturēšanā, lietojot mesalazīnu devās no 1,6 - 2,4 g/ dienā.

#### *Remisijas uzturēšana Krona ileokolīta 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 sairšanas 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 veseliem 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 veseliem 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 <sup>5</sup> (l/st.)	135	-	-	-	318	-	-	-

<sup>1</sup>  $t_{lag}$  - mediāna (mesalazīna koncentrācijas 2 ng/ml apakšējā robeža)

<sup>2</sup>  $C_{max}$  - vidējais ģeometriskais

<sup>3</sup>  $t_{max}$  - mediāna

<sup>4</sup>  $t_{1/2}$  - pusizvades perioda mediāna

<sup>5</sup> CL - kopējā klīrensa vidējais ģeometriskais

### Izkliede

Apmēram 43% mesalazīna un apmēram 78% N-acetilmesalazīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. Apmēram 75% no uzņemtās 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 izklijes tilpums uz kilogramu ķermeņa masas bija 59,07 l/kg (vidējais ģeometriskais: 48,86 l/kg). Tā kā tiek absorbēti 24,8% no uzņemtās 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 izklijes tilpums uz kilogramu ķermeņa masas bija 147,73 l/kg (vidējais ģeometriskais: 76,06 l/kg). Tā kā tiek absorbēti 23,2% no uzņemtās 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 klīrensa 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 klīrensa 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 uzņemtās devas tukšā dūšā 6 Asacol 400 mg zarnās šķīstošo tablešu gadījumā un 23% no kopējās uzņemtās devas 3 Asacol 800 mg zarnās šķīstošo tablešu gadījumā 60 stundas pēc uzņemšanas tiek konstatēts urīnā, galvenokārt N-acetilmesalazīna un mesalazīna (~1%) veidā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Krustota dizaina pētījumā ar 3 pārbaudes periodiem un 3 ascendējošām 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 pieļaujamos. 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. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Tillotts Pharma AB

Gustavslundsvägen 135

SE-167 51 Bromma

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**

01/2023