

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АСАКОЛ®

Склад:

діюча речовина: месалазин;

1 супозиторій містить месалазину 500 мг;

допоміжна речовина: твердий жир.

Лікарська форма. Супозиторії ректальні.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії торпедоподібної форми світлого сіро-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протизапальний засіб, що застосовується при захворюваннях кишечника. Код АТХ А07Е С02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Препарат Асакол® містить месалазин (5-аміносаліцилова кислота), який чинить протизапальну дію завдяки механізму, що остаточно не з'ясований. Месалазин зменшує прозапальні процеси у слизовій оболонці кишечника, уражених запаленням.

Фармакодинамічні ефекти

Месалазин в терапевтичних концентраціях пригнічує міграцію поліморфноядерних лейкоцитів та інгібує активність ліпооксигенази. Внаслідок цього пригнічується синтез прозапальних лейкотрієнів (ТТВ₄, 5-НЕТЕ) у макрофагах стінок кишечника. В експериментальних умовах відмічалось інгібування циклооксигенази і, відповідно, вивільнення тромбоксану В2 та простагландину Е2, однак клінічна значимість цього ефекту залишається нез'ясованою. Месалазин пригнічує утворення фактора активації тромбоцитів (РАФ). Нещодавно було встановлено, що месалазин також активує рецептори PPAR-γ, які протидіють ядерній активації кишкових запальних реакцій. Крім того, месалазин також є антиоксидантом: він знижує синтез речовин, які містять активний кисень, та зв'язує вільні радикали.

Клінічна ефективність і безпека

Ефективність месалазину при ректальному застосуванні (Асакол[®], супозиторії) перевірялася у чотирьох подвійно сліпих дослідженнях за участю 318 пацієнтів. У трьох дослідженнях вивчалася ефективність при невідкладній терапії проктиту та проктосигмоїдиту легкого або помірного ступеня тяжкості; два дослідження були плацебо-контрольованими, а одне – порівняльне. Лікування тривало чотири тижні. В обох плацебо-контрольованих дослідженнях були отримані статистично значимі результати на користь застосування месалазину. У четвертому контрольованому дослідженні вивчався вплив на збереження ремісії впродовж одного року. Для месалазину в дозах 0,5 г і 1 г були отримані значно кращі результати, ніж для плацебо.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після застосування одноразової ректальної дози 0,5 г месалазину (Асакол[®]) визначалися нижченаведені концентрації діючої речовини та основного метаболіту N-ацетил-месалазину [значення у дужках]: $C_{\max}$ 271 ± 26 нг/мл [528 ± 50 нг/мл], $T_{\max}$ $2,4 \pm 0,3$ год [$3,9 \pm 0,4$ год], AUC 1737 ± 381 нг/мл × год [5756 ± 1657 нг/мл × год].

Розподіл

Дослідження розподілу не проводилися.

Біотрансформація

Перед потраплянням до слизової оболонки кишечника месалазин зазнає пресистемного метаболізму з утворенням N-ацетил-месалазину. Частина вільного месалазину проходить N-ацетилювання в печінці та слизовій оболонці кишечника.

Виведення

Месалазин та N-ацетил-месалазин екскретуються головним чином з калом. Виводиться нирками переважно у формі N-ацетил-месалазину виключно в межах абсорбованої фракції, яка становить приблизно 26% від пероральної дози.

Кінетика в особливих групах пацієнтів

Кінетика у пацієнтів особливих груп (наприклад, у пацієнтів з порушенням функції печінки та нирок, генетичним поліморфізмом) не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цей лікарський засіб призначений для застосування дорослими:

- з метою лікування проктиту та проктосигмоїдиту від слабкого до помірного (на відстані до

20 см від анального отвору);

- при тяжких формах генералізованого виразкового коліту, що вражає пряму кишку або ректосигмоїдний відділ товстої кишки, як додаткова терапія до перорального лікування.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якого з компонентів препарату.

Відома гіперчутливістю до саліцилатів.

Тяжкі порушення функції печінки.

Тяжкі порушення функції нирок (ШКФ (швидкість клубочкової фільтрації) < 30 мл/хв/1,73 м²).

Дітячий вік до 2-х років.

Особливі заходи безпеки.

Перед та під час лікування за рішенням лікуючого лікаря слід проводити аналізи крові (лейкоцитарна формула, параметри функції печінки, такі як АЛТ або АСТ; креатинін сироватки) та ступеня сечовиділення (тест-система). Як загальна настанова, рекомендуються повторні аналізи через 14 днів після початку лікування і потім кожні 4 тижні протягом наступних 12 тижнів. Якщо результати нормальні, повторні аналізи слід проводити кожні три місяці. Якщо виявляються додаткові ознаки (побічні реакції), такі тести слід провести негайно.

При застосуванні месалазину повідомлялося про сечокам'яну хворобу, у тому числі випадки утворення каменів, які на 100% склалися з месалазину. Під час лікування препаратом необхідно забезпечити вживання належної кількості рідини.

Порушення функції нирок

Слід виявляти обережність щодо пацієнтів із підвищеним креатиніном сироватки або протеїнурією. У пацієнтів, у яких розвивається ураження нирок під час лікування, слід припускати можливість нефротоксичності, спричиненої месалазином. За наявності ознак розвитку порушення функції нирок лікування Асаколом® слід негайно припинити і звернутися за медичною допомогою.

Месалазин може викликати червоно-коричнєве забарвлення сечі після контакту з відбілювачем на основі гіпохлориту натрію (наприклад, у туалетах, очищених гіпохлоритом натрію, що міститься в деяких відбілювачах).

Дискразія крові

Дуже рідко повідомлялося про тяжку дискразію крові. При дискразії крові лікування Асаколом® слід негайно припинити (ознаки незрозумілої кровотечі, гематома, пурпура, анемія, персистуюча лихоманка або біль у горлі), при підозрі або виявленні дискразії крові пацієнти повинні негайно звертатися до лікаря.

Порушення функції печінки

Повідомлялося про підвищення рівнів печінкових ферментів у пацієнтів, які приймали препарати, що містять месалазин. При застосуванні препарату Асакол® пацієнтам із розладами печінки слід виявляти обережність.

Реакції підвищеної чутливості з боку серця

При застосуванні препарату Асакол® зрідка повідомляли про серцеві реакції гіперчутливості, викликані месалазином (міо- або перикардит). У разі відомих попередніх серцевих реакцій гіперчутливості, викликаних месалазином, Асакол® не слід застосовувати. Слід виявляти обережність щодо пацієнтів із попереднім міо- та перикардитом алергічного походження, незважаючи на те, що стало його причиною.

Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія

Повідомлялося про ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію (псевдопухлина головного мозку) у пацієнтів, які застосовували месалазин. Пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії, включаючи сильний або рецидивуючий головний біль, порушення зору або шум у вухах. У разі виникнення ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії слід розглянути питання про припинення застосування месалазину.

Захворювання легень

Пацієнтів із захворюваннями легень, особливо астмою, слід особливо ретельно контролювати під час лікування Асаколом®.

Підвищена чутливість до сульфасалазину

У пацієнтів із відомою гіперчутливістю до сульфасалазину лікування Асаколом® слід починати тільки під суворим наглядом лікаря. При появі гострих симптомів непереносимості, таких як абдомінальні коліки, гострий біль у животі, підвищена температура тіла, сильний головний біль або висипання на шкірі, лікування слід негайно припинити.

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки

З огляду на теоретичні дані, лікування пацієнтів із виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки слід починати з обережністю.

Пацієнти літнього віку

Застосування лікарського засобу Асакол® пацієнтам літнього віку рекомендується тільки за умови нормальної функції нирок і печінки; і продовжувати його слід з обережністю.

Тяжкі шкірні побічні реакції

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи індуковану лікарськими засобами

еозинофілію з системними симптомами (**DRESS-синдром**), включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, які були зареєстровані при лікуванні месалазином. Прийом месалазину слід припинити при перших проявах та симптомах тяжких шкірних реакцій, таких як висип на шкірі, ураження слизової оболонки кишечника, або при будь-яких інших ознаках гіперчутливості.

Діти

Існує незначний досвід і лише обмежені задокументовані дані щодо ефективності застосування лікарського засобу дітям.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження лікарської взаємодії не проводились.

Наявні не досить переконливі свідчення, що месалазин може знижувати антикоагулянтну дію варфарину та фенпрокумону.

Месалазин може посилювати мієлосупресивний ефект азатіоприну, 6-меркаптопурина або тіогуаніну. Можливий розвиток інфекції, що загрожує життю. За станом пацієнтів слід старанно спостерігати щодо виникнення ознак інфекції і мієлосупресії. На початку такого комбінованого лікування і потім із регулярними інтервалами (1 раз на тиждень) слід моніторити склад крові, особливо кількість лейкоцитів, тромбоцитів і лімфоцитів. Якщо лейкоцитарна формула показує стабільність через один місяць, вважаються достатніми щомісячні аналізи крові протягом наступних 3 місяців, після чого слід проводити повторні аналізи 1 раз на квартал.

За винятком досліджень взаємодії з інгібіторами метаболізму пурина при застосуванні дорослими та дітьми, жодні інші дослідження взаємодії у дорослих або дітей не проводилися.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відсутні адекватні дані застосування Асаколу® вагітними жінками. Проте у обмеженої кількості вагітних (627), які приймали месалазин, не було виявлено жодних негативних ефектів стосовно вагітності або здоров'я плода/новонародженого. Дотепер інші релевантні епідеміологічні дані недоступні.

У одному окремому випадку повідомлялося про ниркову недостатність у новонародженого, мати якого приймала високі дози месалазину (2 – 4 г, перорально) під час вагітності. Дослідження на тваринах щодо перорального застосування месалазину не вказують на прямий або опосередкований шкідливий вплив на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток.

Отже, Асакол® слід призначати під час вагітності тільки тоді, коли очікувана користь перевищує потенційні ризики.

Грудне вигодовування

Низькі концентрації месалазину і його N-ацетилового метаболіту були виявлені у грудному молоці людини. Клінічне значення цього явища невідоме. На сьогодні існує лише обмежений досвід застосування жінкам, які годують груддю. Не можна виключати реакцій гіперчутливості, таких як діарея, у немовлят. Отже, Асакол® слід застосовувати під час годування груддю, тільки якщо очікувана користь перевищить можливий ризик. Якщо у немовляти розвивається діарея, годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Асакол® не впливає або може виявляти незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Супозиторії призначені тільки для ректального застосування. Якщо пропущені одна або кілька доз, наступну дозу слід приймати за звичайним планом.

Дозування

Дорослі

Індукція ремісії: по 1 супозиторію 3 рази на добу після дефекації.

При тяжкому генералізованому виразковому коліті, що вражає пряму кишку або ректосигмоїдний відділ товстої кишки, і у разі повільної відповіді на пероральну терапію – один супозиторій можна застосовувати вранці і ввечері на додачу до перорального лікування.

Підтримуюче лікування під час ремісії: показане довготривале лікування для попередження рецидивів: застосовують по 1 супозиторію препарату Асакол® вранці і ввечері. Супозиторії слід вводити глибоко в анальний отвір після дефекації.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку при відсутності тяжких розладів печінки або нирок можуть застосовувати звичайну дозу для дорослих. Дослідження в групі пацієнтів літнього віку не проводились.

Діти

На цей час застосування препарату та його безпека для дітей і підлітків достатнім

чином не досліджені.

Передозування.

Існує небагато даних про передозування (наприклад, спроба самогубства при прийомі високих пероральних доз месалазину), які не вказують на ниркову або печінкову токсичність. Спеціальний антидот відсутній. Лікування симптоматичне та підтримуюче.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Повідомлялося про алергічні реакції з боку серця, легень, печінки, нирок, підшлункової залози, шкіри та підшкірних тканин.

Слід негайно припинити лікування пацієнтів з відомою гіперчутливістю до сульфасалазину при виникненні гострих симптомів непереносимості, таких як судоми, біль у животі, підвищена температура тіла, сильний головний біль або висипи.

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром), синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, пов'язані з лікуванням месалазином (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Зведена таблиця небажаних реакцій

Для оцінювання небажаних реакцій використовуються нижченаведені критерії частоти:

дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), рідко ($> 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не може бути встановлена виходячи з наявних даних).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: еозинофілія (як прояв алергічної реакції).

Дуже рідко: відхилення показників аналізу крові (апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, дискразія крові).

Порушення з боку імунної системи

Дуже рідко: реакції гіперчутливості, такі як алергічні висипання, медикаментозна гарячка, еритематозний вовчак, панколіт.

Порушення з боку нервової системи

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Нечасто: парестезія.

Дуже рідко: периферична нейропатія.

Невідомо: Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку серцево-судинної системи

Рідко: міокардит, перикардит.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Дуже рідко: алергічні та фіброзні реакції з боку легень (у тому числі задишка, кашель, бронхоспазм, альвеоліт, легенева еозинофілія, інфільтрація легенів, пневмоніт), інтерстиціальна пневмонія, захворювання легень.

Частота невідома: плеврит.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Часто: блювання, нудота, диспепсія, біль у животі, діарея.

Нечасто: метеоризм.

Дуже рідко: гострий панкреатит.

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Дуже рідко: зміни функціональних тестів печінки (підвищення трансаміназ і параметрів холестази), гепатит, холестатичний гепатит.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Часто: висипи.

Нечасто: кропив'янка, свербіж.

Рідко: фоточутливість (див. розділ «Опис окремих побічних ефектів»)

Дуже рідко: алопеція.

Невідома частота: індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (**DRESS-синдром**), синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Порушення з боку кістково-м'язової системи, сполучної тканини та кісток

Часто: артралгія.

Нечасто: міалгія.

Частота невідома: вовчаковий синдром з такими характерними симптомами, як перикардит та плевроперикардит, а також з висипами.

Порушення з боку функції нирок і сечовидільної системи

Дуже рідко: порушення функції нирок, у тому числі гострий та хронічний інтерстиціальний нефрит та ниркова недостатність, нефротичний синдром, відмова нирок, яка може мати оборотний характер і зникати при ранній відміні лікування.

Частота невідома: нефролітіаз.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Дуже рідко: олігоспермія (оборотна).

Загальні порушення і стани в місці застосування

Часто: підвищення температури тіла.

Нечасто: біль у грудях.

Частота невідома: непереносимість месалазину із підвищенням С-реактивного білка та/або погіршенням симптомів основного захворювання, місцева реакція.

Дослідження

Частота невідома: підвищення рівня креатиніну в крові, зменшення маси тіла, зниження кліренсу креатиніну, підвищення рівня амілази, збільшення швидкості осідання еритроцитів, підвищення рівня ліпази, підвищення концентрації азоту сечовини у крові (BUN).

Опис окремих побічних ефектів

Деякі (кількість невідома) із наведених вище побічних реакцій, ймовірно, асоційовані із основною запальною хворобою кишечника, а не з лікуванням Асаколом®. Це особливо стосується небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту та артралгії.

У разі виникнення у пацієнтів ниркової дисфункції під час лікування необхідно враховувати можливість нефротоксичності, індукованої месалазином, яка може мати оборотний характер і зникати після відміни лікування.

Для уникнення дискразії крові внаслідок розвитку пригнічення кісткового мозку стан пацієнтів слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Одночасне застосування азатіоприну, 6-меркаптоприну або тіогуаніну може спричинити лейкопенію через посилення мієлосупресивного ефекту.

Фоточутливість

Про більш тяжкі реакції повідомлялося в пацієнтів із такими попередніми порушеннями з боку шкіри, як атопічний дерматит та атопічна екзема.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосування цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та

відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Не тримати у холодильнику та не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Супозиторії ректальні по 500 мг; по 5 супозиторіїв у блістері; по 4 блістери в коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник.

Тілотс Фарма АГ / Tillotts Pharma AG.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності/місцезнаходження заявника.

Виробник: Хауптштрассе 27, 4417 Цифен, Швейцарія/Hauptstrasse 27, 4417 Ziefen, Switzerland.

Заявник: Базлерштрассе 15, 4310 Райнфельден, Швейцарія/Baslerstrasse 15, 4310 Rheinfelden, Switzerland.