

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АСАКОЛ®

(ASACOL®)

Склад:

діюча речовина: месалазин;

1 таблетка містить месалазину 400 мг або 800 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, тальк, повідон;

оболонка: метакриловий сополімер (тип В), тальк, триетилцитрат, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: продовгуваті таблетки, вкриті оболонкою, від червонуватого до коричнюватого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечника. Код АТХ А07Е С02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Месалазин пригнічує стимульовану LTB₄ міграцію кишкових макрофагів, обмежуючи міграцію макрофагів до запалених ділянок. Таким чином гальмується вироблення прозапальних лейкотрієнів (LTB₄ та 5-НЕТЕ) в макрофагах кишкової стінки. Нещодавно виявлено, що месалазин активує рецептор PPAR-γ, який протидіє ядерній активації кишкових запальних реакцій.

Клінічна ефективність

Лікування гострого виразкового коліту досліджувалося у 529 пацієнтів із легкими та помірними симптомами. З шести контрольованих досліджень два були плацебо-контрольованими, а чотири дослідження були порівняльними або використовувались як

дослідження з визначення дози. Тривалість лікування становила від чотирьох до шести тижнів. Спільним для всіх пацієнтів була наявність захворювання, що підтверджується сигмоїдоскопією. Відповідь на лікування контролювалась за допомогою клінічних досліджень, самоконтролю пацієнта та клінічних результатів (результати сигмоїдоскопії) щодня або з інтервалом у кілька тижнів. Обидва плацебо-контрольовані дослідження досягли статистично значущого результату на користь месалазину.

Підтримання ремісії при виразковому коліті досліджувалося у 503 пацієнтів. З чотирьох контрольованих досліджень одне було плацебо-контрольоване та три порівняльних. Тривалість лікування становила від чотирьох до одинадцяти місяців. Кінцевою точкою дослідження було виникнення рецидиву за доказами сигмоїдоскопії. Плацебо-контрольоване дослідження досягло статистично значущого результату на користь месалазину.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому месалазину діюча речовина потрапляє до нижнього відділу клубової кишки в незміненому вигляді. Активна речовина починає вивільнятися при $\text{pH} > 7$. Абсорбцію досліджували в стаціонарних умовах у 38 здорових добровольців, а також у 14 пацієнтів з виразковим колітом у фазі ремісії. Середня абсорбція (кумулятивна екскреція з сечею) становила 26 %. Зв'язування з білками плазми становить 40 % для месалазину та 80 % для N-ацетил-месалазину.

Розподіл

Дослідження розподілу не проводилися.

Метаболізм

По мірі переходу на слизову оболонку кишечника месалазин вже попередньо системно метаболізується до N-ацетил-месалазину. Частина вільного месалазину N-ацетильована у печінці та кишковій флорі.

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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неспецифічний виразковий коліт від легкого до помірного ступеня тяжкості; підтримуюче лікування у стадії ремісії. Хвороба Крона.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до месалазину або до будь-якого іншого компонента препарату або

відома алергія до саліцилатів; тяжкі порушення функції печінки і нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м²).

Дитячий вік до 6 років.

Особливі заходи безпеки.

Перед та під час лікування, на розсуд лікуючого лікаря, слід планувати 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 діб 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 печінкової або ниркової недостатності, такі тести слід провести негайно.

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, викликаної месалазином. При появі ознак розладу нирок лікування Асаколом® слід негайно припинити і пацієнти повинні терміново звернутися до лікаря.

Нефролітіаз

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

Месалазин може викликати червоно-коричневе 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 мають негайно звертатися до лікаря.

Порушення функції печінки

Повідомлялось про підвищення рівня печінкових ферментів у пацієнтів, які приймали препарати, що містять месалазин. Асакол® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з ураженнями печінки.

Реакції підвищеної чутливості з боку серця

При застосуванні лікарського засобу Асакол® зрідка повідомляли про серцеві реакції

гіперчутливості, спричинені месалазином (міо- або перикардит). У разі відомих попередніх серцевих реакцій гіперчутливості, спричинених месалазином, Асакол® не слід застосовувати. Потрібно виявляти обережність щодо пацієнтів із попереднім міо- та перикардитом алергічного походження, незважаючи на його причину.

Захворювання легенів

Слід уважно спостерігати за станом пацієнтів з легеневими захворюваннями, особливо з астмою, протягом терапії лікарським засобом Асакол®.

Підвищена чутливість до сульфасалазину

Лікування препаратом Асакол® пацієнтів із відомою гіперчутливістю до сульфасалазину слід починати тільки під старанним 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 із обережністю.

Непереносимість вуглеводів

Пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, повним дефіцитом лактази або глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей лікарський засіб.

Наявність таблеток у випорожненнях

Є окремі повідомлення про наявність цілих таблеток у випорожненнях. Ці, здавалося б, цілісні таблетки можуть у деяких випадках являти собою в основному порожні оболонки від таблеток, покритих оболонкою. При частому виявленні цілих таблеток у випорожненнях пацієнту слід проконсультуватися з лікарем.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку рекомендується застосування препарату Асакол® тільки при нормальній функції нирок і печінки. Загалом терапію слід продовжувати з обережністю (див. розділ «Протипоказання»).

Тяжкі шкірні побічні реакції

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (**DRESS**-синдром), 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Були поодинокі повідомлення про допустиму зміну коагуляції (значення INR) після комбінованого введення з кумаринами (фенпрокумон, варфарин).

Месалазин може посилювати мієлосупресивний ефект азатіоприну, 6-меркаптопурину або тіогуаніну. Може виникнути інфекція, що загрожує життю. За станом пацієнтів слід уважно спостерігати щодо виявлення 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 пурину при застосуванні дорослими та дітьми, жодні інші дослідження взаємодії за участю дорослих або дітей не проводилися.

Особливості застосування.

Допоміжні речовини, які являють особливий інтерес.

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відсутні адекватні дані застосування Асаколу® вагітним жінкам. Проте у обмеженої кількості вагітних жінок, що приймали месалазин (627), не було виявлено жодного негативного впливу на перебіг вагітності або на здоров'я плода/новонародженого. На сьогодні інші релевантні епідеміологічні дані недоступні.

У одному окремому випадку довготривалого прийому високих доз месалазину (2–4 г перорально) вагітною у новонародженої дитини спостерігали ниркову недостатність. Дослідження застосування перорального месалазину у тварин не вказують про 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.

Жодних відповідних досліджень не проводилось. Жодного негативного впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не передбачається.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Виразковий коліт.

Початок лікування. Одна таблетка лікарського засобу Асакол® по 800 мг вранці, опівдні та ввечері.

У разі клінічної картини особливо тяжкого ступеня та резистентності до лікування добову дозу можна збільшити до шістьох таблеток по 800 мг.

Підтримуюча терапія.

Під час підтримуючого лікування у стадії ремісії рекомендовану дозу можна збільшити до 2,4 г месалазину на добу та коригувати індивідуально. Дозу слід розділити на декілька прийомів.

Хвороба Крона.

При лікуванні захворювання у фазі загострення та при підтримуючій терапії дозування слід підбирати індивідуально, його можна збільшувати до 4 г месалазину на добу за декілька прийомів.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози, якщо не порушена функція нирок та печінки.

Діти віком від шести років

Виразковий коліт або хвороба Крона.

· Активне захворювання: дозу визначають індивідуально, починаючи з 30-50 мг/кг маси тіла/добу за декілька прийомів. Максимальна доза - 75 мг/кг маси тіла/добу за декілька прийомів. Загальна добова доза не повинна перевищувати 4 г месалазину.

Підтримуюча терапія: дозу визначають індивідуально, починаючи з 15-30 мг/кг маси тіла/добу за декілька прийомів. Загальна добова доза не повинна перевищувати 2 г месалазину.

Зазвичай дітям з масою тіла до 40 кг рекомендується застосовувати половину дози, рекомендованої для дорослих, а дітям з масою тіла понад 40 кг - нормальну дозу, рекомендовану для дорослих.

Спосіб застосування

Таблетки призначені для перорального застосування, і їх потрібно ковтати цілими. Таблетки ні за яких обставин не слід жувати, розбивати чи подрібнювати. По можливості їх слід приймати перед їдою, запиваючи склянкою рідини.

Якщо одна або кілька доз пропущені, наступну дозу слід приймати як звичайну.

Тривалість застосування визначає лікар. Зазвичай ремісія при виразковому коліті і хворобі Крона настає через 8–12 тижнів прийому Асаколу®.

Діти.

Таблетки Асакол® не застосовувати дітям віком до 6 років, тому що досвід застосування препарату цієї вікової групі недостатній.

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.

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

Повідомлялося про серйозні 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»).

Зведені дані щодо небажаних реакцій

Для оцінювання небажаних реакцій використовуються нижченаведені критерії частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути встановлена з наявних даних).

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи

Нечасто: еозинофілія (як прояв алергічної реакції).

Дуже рідко: змінені показники крові (апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія), пригнічення діяльності кісткового мозку,

дискразія крові.

Порушення з боку імунної системи

Дуже рідко: реакції гіперчутливості, такі як алергічна екзантема, медикаментозна гарячка, синдром еритематозного вовчака, панколіт, набряк Квінке, вовчакоподібний синдром.

Порушення з боку нервової системи

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Нечасто: парестезія.

Дуже рідко: периферична нейропатія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (у дітей у пубертатний період).

Порушення з боку серцево-судинної системи

Рідко: міокардит, перикардит.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння

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

Частота невідома: плеврит.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Часто: блювання, нудота, диспепсія, абдомінальний біль, діарея.

Рідко: метеоризм.

Дуже рідко: гострий панкреатит.

Порушення з боку гепатобіліарної системи

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

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Часто: висипи.

Нечасто: кропив'янка, свербіж.

Рідко: фоточутливість (див. нижче «Опис окремих побічних реакцій»).

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 ураження кісток

Часто: артралгія.

Нечасто: міалгія.

Невідома частота: вовчакоподібний синдром з перикардитом і плевроперикардитом як основними симптомами, а також з висипами.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів

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

Частота невідома: нефролітіаз (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Дуже рідко: олігоспермія (оборотна).

Загальні порушення

Часто: підвищення температури тіла.

Нечасто: біль у грудях.

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

Дослідження

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

Опис окремих побічних реакцій

Невідома кількість наведених вище побічних реакцій більш імовірно асоційовані із основною запальною хворобою кишечника, аніж із лікуванням лікарським засобом Асакол®. Це особливо стосується небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту та артралгії.

При виникненні у пацієнтів під час лікування ниркової дисфункції 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.

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 atopічний дерматит та atopічна екзема.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 400 мг: по 10 таблеток у блістері; по 10 блістерів у коробці з картону;

таблетки по 800 мг: по 10 таблеток у блістері; по 5 або по 6 блістерів у коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Тілотс Фарма АГ/

Tillotts Pharma AG.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності.

Хауптштрассе 27, 4417 Цифен, Швейцарія/

Hauptstrasse 27, 4417 Ziefen, Switzerland.