

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asacol 500 mg čípky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden čípek obsahuje: 500 mg mesalazinu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Čípky

Popis přípravku: Světle béžové čípky torpédovitého tvaru.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je indikován u dospělých:

k léčbě akutní fáze lehké až středně závažné proktitidy a proktosigmoiditidy a k prevenci jejich relapsu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Dospělí

Dávkování závisí na závažnosti onemocnění.

##### *Léčba akutní fáze*

Doporučené dávkování je 1 čípek 2krát denně, pokud nedojde ke zlepšení stavu pacienta, je možné dávku zvýšit na 1 čípek 3x denně.

##### *Udržovací léčba*

Doporučená dávka je 1 čípek na noc před spaním.

V případě nedostatečné odpovědi onemocnění (ulcerózní kolitida postihující rektum a rektosigmoideum) na perorální léčbu mesalazinem v dávce >2g denně, může být Asacol podáván k doplnění perorální léčby, obvykle v dávkování 1 čípek na noc nebo 1 čípek 2x denně (ráno a večer).

##### Starší pacienti

Starší pacienti užívají dávku pro dospělé, pokud netrpí závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin, viz bod 4.3 a 4.4. U starších pacientů nebyly provedeny klinické studie.

##### Pediatrická populace:

K účinnosti u dětí a dospívajících je k dispozici pouze omezená dokumentace.

##### Způsob podání: rektální

Čípky jsou určeny k zavedení do konečníku, nesmí se polykat. Čípky se zavádějí do konečníku nejlépe po defekaci. Pokud bylo opomenuto použití jedné či více dávek přípravku, použije se následná dávka v obvyklém čase.

#### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na mesalazin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, viz bod 6.1.
- Známa přecitlivělost na salicyláty.
- Závažná porucha funkce jater.
- Závažná porucha funkce ledvin ( $GF < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby a v jejím průběhu by měly být na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře provedeny krevní testy (diferenciální krevní obraz, jaterní parametry jako ALT a AST; sérový kreatinin) a vyšetření moči (testovací proužky). Obecně se doporučuje provést následné vyšetření 14 dnů po zahájení léčby a pak každé 4 týdny během následujících 12 týdnů. Pokud jsou nálezy v rozmezí normálních hodnot, následující testy by měly být provedeny každé 3 měsíce. Pokud se vyskytnou jakékoli příznaky, je potřeba provést tato vyšetření okamžitě.

Mesalazin může po kontaktu s chlornanem sodným způsobit červenohnědé zbarvení moče (např. v případě čištění toalet chlornanem sodným obsaženým v některých bělicích prostředcích).

##### Porucha funkce ledvin

Opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin, se zvýšenou hladinou sérového kreatininu či s proteinurií. U pacientů, u nichž se během léčby rozvine porucha funkce ledvin, je potřeba zvážit nefrotoxicitu způsobenou mesalazinem.

Léčbu přípravkem Asacol je nutné **okamžitě** ukončit, pokud se vyskytnou příznaky poruchy funkce ledvin, a pacienti musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

##### Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou mesalazinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN).

Mesalazin musí být vysazen při prvním výskytu symptomů závažných kožních nežádoucích účinků, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakákoli jiná známka přecitlivělosti.

##### Nefrolitiáza

V souvislosti s užíváním mesalazinu byly hlášeny případy nefrolitiázy, včetně konkrementů se 100% obsahem mesalazinu. Doporučuje se zajistit v průběhu léčby dostatečný příjem tekutin.

##### Krevní dyskrázie

Velmi vzácně byly zaznamenány případy závažných krevních dyskrazií. Léčbu přípravkem Asacol je potřeba okamžitě ukončit, existuje-li podezření na krevní dyskrázií nebo objevily-li se příznaky krevní dyskrázie (trvajících horečky, bolesti v krku, podlitiny, neobjasněná krvácení, purpura nebo anémie), a pacient musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

##### Porucha funkce jater

U pacientů užívajících přípravky s obsahem mesalazinu bylo hlášeno zvýšení jaterních enzymů. Pokud je přípravek Asacol podáván pacientům s poruchou funkce jater, je potřeba dbát zvýšené opatrnosti.

##### Srdeční hypersenzitivní reakce

Při léčbě přípravkem Asacol byly vzácně hlášeny srdeční hypersenzitivní reakce (myokarditida a perikarditida) vyvolané mesalazinem. V případě podezření na srdeční hypersenzitivní reakci způsobenou mesalazinem se již nesmí léčba přípravkem Asacol opakovat. U pacientů s alergickou myokarditidou nebo perikarditidou v anamnéze bez ohledu na její původ je potřeba dbát zvýšené opatrnosti.

Idiopatická intrakraniální hypertenze

U pacientů užívajících mesalazin byla hlášena idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Pacienti mají být upozorněni na symptomy idiopatické intrakraniální hypertenze, zahrnující silné nebo opakující se bolesti hlavy, poruchy zraku nebo tinnitus. Pokud se objeví idiopatická intrakraniální hypertenze, je třeba zvážit vysazení mesalazinu.

#### Onemocnění plic

Pacienty s onemocněním plic, zejména astmatiky, je potřeba během léčby přípravkem Asacol velmi pečlivě sledovat.

#### Nežádoucí účinky na sulfasalazin

Pacienti, u nichž se v minulosti vyskytly nežádoucí účinky během léčby sulfasalazinem, musí být pod přísným lékařským dohledem. Léčbu je potřeba okamžitě ukončit, pokud jsou zaznamenány jakékoliv příznaky akutní intolerance, jako např. břišní křeče, akutní bolest břicha, horečka, silné bolesti hlavy a vyrážka.

#### Žaludeční a duodenální vředy

V případě výskytu žaludečních nebo dvanácterníkových vředů je potřeba zahájit léčbu s opatrností.

#### Starší pacienti

U starších pacientů je potřeba dbát při použití přípravku zvýšené opatrnosti a je doporučeno jej předepsat pouze pacientům s normální funkcí jater a ledvin nebo s nezávažnou poruchou funkce jater a ledvin, viz bod 4.3.

#### Pediatrická populace

K účinku u dětí a dospívajících je k dispozici pouze omezená dokumentace.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### ***Nebyly provedeny studie lékových interakcí.***

Existují omezené údaje naznačující, že mesalazin může snižovat antikoagulační účinek warfarinu.

U pacientů léčených současně azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem je potřeba vzít v úvahu možnost zvýšení jejich myelosupresivního účinku. Toto může vyústit ve výskyt život ohrožující infekce. U pacientů je proto potřeba pečlivě sledovat výskyt příznaků infekce a myelosuprese. Pravidelně (týdně) je proto potřeba sledovat počet leukocytů, trombocytů a lymfocytů, a to zejména v počáteční fázi takovéto kombinované terapie, viz bod 4.4. Pokud jsou počty bílých krvinek po 1 měsíci stabilní, pak se doporučuje provádět další vyšetření ve čtyřtýdenních intervalech po dobu následujících 12 týdnů a potom další vyšetření každé 3 měsíce.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Neexistují dostatečné údaje o použití přípravku Asacol u těhotných žen. Údaje o léčbě omezeného množství (627) těhotných žen nicméně nenaznačují žádné nežádoucí účinky mesalazinu na těhotenství či na zdraví plodu/novorozence. Do dnešního dne nejsou k dispozici jiné relevantní epidemiologické údaje.

V jednom případě bylo zaznamenáno selhání funkce ledvin u novorozence po dlouhodobé léčbě matky vysokými dávkami mesalazinu (2-4 g, perorálně) během těhotenství.

Studie na zvířatech provedené s perorálním mesalazinem nevykázaly ani přímé, ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální vývoj, vývoj plodu, porod či poporodní vývoj.

Asacol by měl být použit během těhotenství jen v případě, že přínos léčby převáží nad možnými riziky.

#### Kojení

N-acetyl-5-aminosalicylová kyselina a v menším množství také mesalazin jsou vylučovány do mateřského mléka. Klinický význam tohoto zjištění však nebyl stanoven.

Doposud jsou k dispozici jen omezené zkušenosti s použitím přípravku u kojících žen. Není možné vyloučit hypersenzitivní reakce u kojenců, např. průjem. Proto by měl být Asacol použit během kojení jen v případě, že přínos léčby převáží nad možnými riziky. Pokud se u dítěte vyskytne průjem, je nutno kojení přerušit nebo dítě odstavit.

#### Fertilita

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Asacol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### *a) Shrnutí bezpečnostního profilu*

Databáze klinických hodnocení zahrnuje 246 pacientů léčených přípravkem Asacol 500 mg čípky. Dávka mesalazinu se pohybovala mezi 1,0 g/den a 1,5 g/den, léčba trvala od čtyř týdnů do dvanácti měsíců.

Orgánově specifické nežádoucí účinky postihující srdce, plíce, játra, ledviny, slinivku břišní, kůži a podkožní tkáň byly hlášeny v souvislosti s podáváním perorální léčby nebo při její kombinaci s rektální léčbou. Většina těchto nežádoucích účinků nebyla hlášena při monoterapii přípravkem Asacol 500 mg čípky, ale následovala po podání perorálního mesalazinu. Nelze nicméně vyloučit, že by se tyto nežádoucí účinky mohly vyskytnout také při samostatném podání mesalazinu v rektální formě.

Pokud se vyskytnou příznaky akutní nesnášenlivosti, jako jsou břišní křeče, akutní bolesti břicha, horečka, silné bolesti hlavy a vyrážka, musí být léčba okamžitě ukončena.

V souvislosti s léčbou mesalazinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně polékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.4).

##### *b) Tabelární shrnutí nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky uvedené níže tímto textu pocházejí ze čtyř dvojité zaslepených klinických studií a z jedné otevřené studie a dále z informací ze spontánních hlášení, literatury a Základního bezpečnostního profilu EU ze dne 7. dubna 2011. Četnost výskytu některých nežádoucích účinků nelze vzhledem k omezenému zdroji informací spolehlivě odhadnout.

Třída orgánových systémů	Vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Velmi vzácné: $< 1/10\ 000$	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		změna počtu krevních elementů (aplastická anémie, agranulocytóza, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)	
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivní reakce jako alergický exantém, léková horečka, syndrom podobný lupus erythematodes, pankolitida	

Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať	periferní neuropatie	Idiopatická intrakraniální hypertenze (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy	myokarditida, perikarditida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		alergická a fibrotická plicní reakce (zahrnující dyspnoe, kašel, bronchospasmus, alveolitidu, plicní eosinofilii, plicní infiltraci, pneumonitidu)	
Gastrointestinální poruchy	bolesti břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení	akutní pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		změny parametrů jaterní funkce (zvýšení transamináz a cholestatických parametrů), hepatitida, cholestatická hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	fotosenzitivita*	alopecie	poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		myalgie, artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest		porucha funkce ledvin včetně akutní a chronické intersticiální nefritidy a renální insuficience	nefrolitiáza**
Poruchy reprodukčního systému a prsu		oligospermie (reverzibilní)	
Celkové poruchy a lokální reakce po podání			intolerance mesalazinu se zhoršením příznaků léčeného onemocnění, reakce v místě aplikace

\*viz bod c)

\*\* Další informace viz bod 4.4.

#### *c) Popis vybraných nežádoucích účinků*

Neznámý počet výše uvedených nežádoucích účinků je pravděpodobně spojen spíše se samotným zánětlivým onemocněním střev a nesouvisí s léčbou přípravkem Asacol/ s léčivou látkou mesalazinem. To platí zejména pro gastrointestinální nežádoucí účinky.

Pacienty je potřeba pečlivě sledovat, aby se předešlo krevní dyskrázii způsobené snížením funkce kostní dřeně, viz bod 4.4.

Při současném podávání mesalazinu s imunosupresivy, jako např. s azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem, se může vyskytnout život ohrožující infekce, viz bod 4.5.

#### Fotosenzitivita

Závažnější reakce jsou hlášeny u pacientů s již existujícím onemocněním kůže, jako je atopická dermatitida a atopický ekzém.

#### *d) Pediatrická populace*

Existují pouze omezená data vztahující se k bezpečnosti přípravku Asacol 500 mg čípky u pediatrické populace. Předpokládá se však, že u pediatrické populace jsou cílové orgány pro výskyt nežádoucích účinků stejné jako u dospělých (srdce, plíce, játra, ledviny, slinivka břišní, kůže a podkožní tkáň).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

### **4.9 Předávkování**

Existuje málo údajů o předávkování (např. zamýšlená sebevražda při podávání vysokých dávek mesalazinu perorálně), které však nenaznačují hepatotoxicitu ani nefrotoxicitu. Specifické antidotum není k dispozici, a léčba je proto symptomatická a podpůrná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: střevní protizánětlivá léčiva, ATC kód: A07EC02

#### Mechanismus účinku

Přípravek Asacol obsahuje mesalazin, také známý jako kyselina 5-aminosalicylová, který dosahuje protizánětlivého účinku mechanismem, který není doposud zcela objasněn. Mesalazin snižuje migraci střevních makrofágů stimulovanou LTB<sub>4</sub>, čímž může snížit střevní zánět zabráněním migrace makrofágů do zánětem postižených oblastí. Tvorba prozánětlivých leukotrienů (LTB<sub>4</sub> a 5-HETE) v makrofázích střevní stěny je tak inhibována. Mesalazin aktivuje receptory PPAR- $\alpha$ , které působí proti zánětlivým reakcím ve střevě způsobeným aktivací buněčného jádra.

#### Farmakodynamické účinky

V laboratorních podmínkách inhiboval mesalazin cyklooxygenázu, a tím uvolnění tromboxanu B2 a prostaglandinu E2, ale klinický význam tohoto účinku je stále nejasný. Mesalazin inhibuje tvorbu faktoru aktivujícího trombocyty (PAF).

Mesalazin je také antioxidantem; bylo prokázáno, že snižuje tvorbu reaktivních kyslíkových radikálů a vychytává volné radikály.

Epidemiologická data naznačují, že dlouhodobá udržovací léčba mesalazinem může snížit riziko vzniku rakoviny střeva.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

*Indukce remise mírné až středně závažné proktitidy, proktosigmoiditidy.*

*Udržovací léčba mírné až středně závažné proktitidy.*

Klinický vývoj přípravku Asacol 500 mg čípky zahrnoval jednu srovnávací studii biologické dostupnosti, jednu malou studii snášenlivosti a čtyři dvojitě zaslepené klinické studie. Studie biologické dostupnosti ukázala přijatelný profil dostupnosti v porovnání s jiným léčivým přípravkem schváleným k použití ve formě čípků. Studie snášenlivosti a klinické studie poskytly údaje podporující bezpečnost a účinnost podání. Důkazy o klinické účinnosti prokázaly statisticky významné zlepšení v klinických, sigmoidoskopických a histologických ukazatelích onemocnění.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Pouze část mesalazinu obsažená v čípku se vstřebává a je dostupná pro systémový oběh. Účinek mesalazinu je tak dán spíše lokálním než systémovým působením. Po podání jednotlivé dávky 500 mg mesalazinu ve formě čípku zdravým dobrovolníkům byly průměrné hodnoty  $C_{max}$  mesalazinu 211 ng/ml a  $t_{max}$  mesalazinu a 2,0 hodiny, zatímco stejné parametry pro N-acetylmisalazin byly 443 ng/ml a 3,0 hodiny. Zhruba 43% absorbovaného mesalazinu a 78% N-acetylmisalazinu je vázáno na plazmatické bílkoviny.

#### Distribuce

Nízké koncentrace mesalazinu a jeho N-acetylovaného metabolitu byly zjištěny v mateřském mléce. Klinický význam tohoto nálezu nebyl stanoven.

#### Biotransformace

Mesalazin je metabolizován jak ve střevní sliznici, tak v játrech na neaktivní metabolit N-acetylmisalazin.

#### Eliminace

Mesalazin je vylučován převážně močí a stolicí v nezměněné formě a ve formě svého N-acetylovaného metabolitu. Po podání přípravku Asacol 500 mg čípky zdravým dobrovolníkům byl biologický poločas mesalazinu 4,97 hodiny a N-acetylmisalazinu 8,32 hodiny.

#### Linearita/nelinearita

Specifické studie nebyly provedeny.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Specifické studie nebyly provedeny.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Tukový základ.

#### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

#### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

**Chraňte před chladem nebo mrazem. Uchovávejte mimo dosah přímého slunečního světla.**

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Čípky jsou zataveny v bílé neprůhledné tvarované fólii (PVC/PE) odděleně po 5 kusech.

Balení 20 čípků

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Strasse 80, 79618 Rheinfelden Baden, Německo

### **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

29/619/99-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

22. 9. 1999 / 26. 10. 2011

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 5. 2025