

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asacol 1600 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje mesalazinum 1600 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

tableta s řízeným uvolňováním

Popis přípravku: Potahované červenohnědé podlouhlé tablety s rozměry 23 x 11 x 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ulcerózní kolitida.

Přípravek je indikován k léčbě mírného až středně závažného onemocnění v akutní fázi. K udržení onemocnění v remisi.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí včetně starších pacientů (>65 let)

Dávka má být upravena individuálně v závislosti na závažnosti onemocnění a toleranci léčby.

Akutní fáze onemocnění: V případě exacerbace onemocnění může být dávka zvýšena až na 4800 mg denně. Podává se v jedné denní dávce nebo rozděleně ve 2 až 3 dílčích dávkách.

Jakmile je dosaženo remise, je potřeba dávku postupně snižovat až na udržovací dávku.

U pacientů neodpovídajících na léčbu do 8 týdnů je potřeba pečlivě zvážit pokračování v léčbě.

Udržovací léčba: 1600 mg jednou denně.

V případě, že je pro udržovací léčbu vhodnější jiná dávka mesalazinu, jsou k dispozici alternativní perorální přípravky.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly provedeny klinické studie.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Asacol nebyla u dětí a dospívajících ve věku do 18 let stanovena.

Způsob podání: perorální podání

Tablety se musí polykat vcelku a zapíjejí se vodou. Před spolknutím se tablety nesmí kousat drtit nebo lámat. Tablety se mohou užívat s jídlem i bez něj. V případě, že si pacient zapomněl vzít jednu nebo více dávek, má si vzít příští dávku v obvyklou dobu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na salicyláty (včetně mesalazinu) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- 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, parametry jaterních funkcí jako ALT a AST; sérový creatinin) a vyšetření moči (testovací proužky). Obecně se doporučuje provést následné vyšetření 14 dnů po zahájení léčby a pak další dvě až tři následná vyšetření v intervalu 4 týdny.

Pokud jsou nálezy v rozmezí normálních hodnot, následující testy by měly být provedeny každé 3 měsíce. Pokud se vyskytnou jakékoliv příznaky, je potřeba provést tato vyšetření okamžitě.

Porucha funkce ledvin

Asacol se nemá používat u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů, u nichž se během léčby rozvinula porucha funkce ledvin je potřeba zvážit nefrotoxicitu způsobenou přípravkem Asacol a okamžitě ukončit léčbu.

Doporučuje se sledovat funkci ledvin před zahájením léčby přípravkem Asacol a dále v jejím průběhu.

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 dyskrázii nebo objevily-li se příznaky krevní dyskrázie (neobjasněná krvácení, podlitiny, purpura, anemie, přetrvávající horečka nebo bolest v krku) a pacient musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Porucha funkce jater

U pacientů užívajících přípravky s obsahem mesalazinu byly hlášeny zvýšené hladiny 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 hypersenzitivní reakce (myokarditida a perikarditida) vyvolané mesalazinem. V případě podezření na srdeční hypersenzitivní reakci 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.

Onemocnění plic

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

Hypersenzitivita 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, silná bolest 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 podávat přípravek Asacol s opatrností, má se podávat jen pacientům s normální funkcí ledvin nebo při mírném poškození renální funkce (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

K účinku u dětí a dospívajících je k dispozici pouze omezená dokumentace, viz bod 4.2.

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.

Opatrnost je potřeba při současném podávání mesalazinu s nefrotoxickými látkami včetně nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) a azathioprinu nebo methotrexatu, protože mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků na ledviny.

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. Hematologické parametry, zvláště počet leukocytů, trombocytů a lymfocytů je proto potřeba pravidelně (týdně) sledovat, a to zejména v počáteční fázi takovéto kombinované terapie, viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují dostatečné údaje o použití přípravku Asacol u těhotných žen. Údaje o léčbě omezeného množství 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 má 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 však nebyl stanoven. Doposud jsou k dispozici jen omezené zkušenosti s použitím přípravku u kojících žen. Není proto 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.

Fertilita

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Předpokládá se, že Asacol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Shrnutí bezpečnostního profilu

Byly hlášeny orgánově specifické nežádoucí účinky postihující srdce, plíce, játra, ledviny, slinivku břišní, kůži a podkožní tkáň. Ve studiích provedených během vývoje přípravku byly nejčastěji hlášeny tyto nežádoucí účinky: bolest hlavy (1,7%), hematurie (1,7%), bolest břicha (1,5%), ulcerózní kolitida (1,5%) a proteinurie (1,5%).

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

b) Tabulární shrnutí nežádoucích účinků

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a jiných zdrojů.

Četnost výskytu nežádoucích účinků uvádí následující přehled:

Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$)	Velmi vzácné ($<1/10\ 000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému		eosinofilie (jako součást alergické reakce)		změna počtu krevních elementů (aplastická anemie, agranulocytóza, pancytopenie, neutropenie, leukopenie,	

				trombocytopenie)	
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivní reakce jako alergický exantém, léková horečka, syndrom lupus erythematodes, pankolitida	
Poruchy nervového systému		parestézie	bolest hlavy, závrať	periferní neuropatie	
Srdeční poruchy			myokarditida, perikarditida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				alergická a fibrotická plicní reakce (zahrnující dyspnoe, kašel, bronchospasmus, alveolitidu, plicní eosinofilii, plicní infiltraci, pneumonitidu), intersticiální pneumonie, eosinofilní pneumonie, plicní poruchy	
Gastrointestinální poruchy	dyspepsie		bolest břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení	akutní pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest				změny parametrů jaterní funkce (zvýšení hodnot aminotransferáz a parametrů cholestázy), hepatitida, cholestatická hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	kopřivka, svědění	fotosenzitivita*	alopecie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				myalgie, artralgie	syndrom podobný lupus erythematodes doprovázený příznaky perikarditidy a pleuroperikarditidy a také vyrážkou a artralgií
Poruchy ledvin a močových cest				porucha funkce ledvin včetně akutní a chronické intersticiální nefritidy a renální	nefrolitiáza**

				insuficience, nefrotický syndrom, selhání ledvin, které může být při včasné vysazení léčby reverzibilní	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				oligospermie (reverzibilní)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, bolest na hrudi			
Vyšetření					zvýšení hladiny kreatininu v krvi, snížení hmotnosti, snížení clearance kreatininu, zvýšení amyláz, zvýšení sedimentace, zvýšení lipáz, zvýšení dusíku močoviny v krvi

* 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. To platí zejména pro gastrointestinální nežádoucí účinky, artralgie a alopecii.

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 byly hlášeny u pacientů s již dříve existujícími kožními nálezy jako je atopická dermatitida a atopický ekzém.

d) Pediatrická populace

Data vztahující se k použití přípravku Asacol u pediatrické populace nejsou k dispozici. Předpokládá se však, že u pediatrické populace jsou cílové orgány výskytu 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Mesalazin je aminosalicylát, přičemž příznaky salicylátové toxicity zahrnují tinitus, vertigo, bolest hlavy, zmatenost, ospalost, plicní edém, dehydrataci jako důsledek pocení, průjem a zvracení, hypoglykémii, hyperventilaci, poruchu rovnováhy elektrolytů a pH krve a hypertermii.

Hypoglykémie, disbalance tekutin a elektrolytů má být srovnána podáním odpovídající léčby. Je potřeba zajistit správnou funkci ledvin.

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.

Asacol snižuje migraci střevních makrofágů stimulovanou LTB₄, čímž může snížit střevní zánět zabráněním migrace makrofágů do zánětem postižených oblastí. Tvorba prozánětlivých leukotrienů (LTB₄ a 5-HETE) v makrofázích střevní stěny je tak inhibována. Mesalazin aktivuje receptory PPAR- γ , které působí proti zánětlivým reakcím ve střevě způsobeným aktivací buněčného jádra.

Farmakodynamické účinky

Tableta přípravku Asacol je tvořena jádrem obsahujícím 1600 mg mesalazinu, které je pokryto vícevrstevným potahovým systémem. Tento systém se skládá z vrstvy kyseliny methakrylové a methyl methakrylátového kopolymeru (Eudragit S) kombinovaného s částicemi škrobu na povrchu střední zásadité vrstvy pufru (která urychluje uvolnění léčiva). Potahová vrstva je vytvořena tak, aby zpomalovala uvolňování mesalazinu do doby, než intestinální tekutiny dosáhnou pH 7. Škrob může být štěpen baktériemi v tlustém střevě, což tak poskytuje záložní spouštěcí mechanismus pro uvolnění mesalazinu z potahované tablety. Systémová biologická dostupnost/plazmatické koncentrace mesalazinu proto nejsou relevantní pro terapeutický účinek, mají spíše vliv na bezpečnost.

Při ulcerózní kolitidě je mírně zvýšeno riziko vzniku kolorektálního karcinomu (CRC).

Nálezy učiněné v laboratorních podmínkách a ze vzorků patientských biopsií podporují názor, že mesalazin zabraňuje vzniku CRC spojeného s ulcerózní kolitidou prostřednictvím regulace jak na zánětu závislých, tak nezávislých zánětlivých signalizačních cest, které se podílejí na jeho vývoji. Data z metaanalýz s populacemi jak v remisi, tak v relapsu však poskytují nekonzistentní klinické informace o riziku a přínosu mesalazinu při karcinogenezi ulcerózní kolitidy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Mírná až středně závažná akutní ulcerózní kolitida

Tato indikace byla hodnocena v randomizovaných, kontrolovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických, non-inferioritních indukčních studiích u 817 pacientů, kterým bylo podáno 3,2g mesalazinu denně po dobu 8 týdnů.

V týdnu 8 dosáhlo 22,4% pacientů léčených dle protokolu přípravkem Asacol 1600 mg tablety s řízeným uvolňováním a 24,6% pacientů léčených mesalazinem 400mg klinické a endoskopické remise. Neupravovaný rozdíl mezi skupinami byl 2,2% (95% interval spolehlivosti: -8,1% až 3,8%). Vezmeme-li v úvahu předdefinovaný interval non-inferiority od -10%, pak byl přípravek Asacol 1600 mg tablety s řízeným uvolňováním podávaný jednou denně vyhodnocen jako neinferiorní k mesalazinu 400mg tablety podávaného dvakrát denně v indukci klinické a endoskopické remise.

Celkem 10,3% pacientů léčených přípravkem Asacol 1600 mg tablety s řízeným uvolňováním a 9,8% pacientů léčených mesalazinem 400mg hlásilo nežádoucí účinky spojené s léčbou. Incidence závažných nežádoucích účinků byla v obou léčebných skupinách 2,0% versus 1,7%.

Udržovací léčba ulcerózní kolitidy

727 pacientů se účastnilo otevřeného pokračování indukční studie. Celkem 243 pacientů, u nichž nenastala odpověď v týdnu 8, vstoupilo do prodloužené indukční doby v délce 8 týdnů a byla jim podána dávka 4,8g denně.

Denní dávka přípravku Asacol v udržovací fázi byla stanovena v závislosti na výsledcích po 8 resp. 12 týdnech. Pacientům v klinické remisi (202) bylo podáváno 1,6 g/denně, zatímco pacienti s klinickou odpovědí (274) dostávali 3,2 g/denně. Prvotní non-respondéři v týdnu 8, kteří však odpovídali na léčbu během následných 8 týdnů při dávce 4,8 g Asacol denně (199) byli ponecháni na dávce 4,8g po dalších 22 týdnů.

V týdnu 38 byla u 70,3 % pacientů (142/202) léčených 1,6 g/denně udržena remise. Dalších 33,9 % (93/274) a 30,7 % (61/199) pacientů ze skupin léčených 3,2 g/denně a 4,8g/denně dosáhlo pozdější klinickou remisi.

Incidence závažných nežádoucích účinků v udržovací léčbě v otevřené fázi indukční studie byla nízká a nezávislá na denní dávce, dostavila se u 5,0 % (10/202); 4,4 % (12/274) a 1,5 % (3/199) pacientů ve skupinách léčených 1,6; 3,2 a 4,8g/denně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tablety přípravku Asacol uvolňují řízeně mesalazin teprve od pH 7 a vyššího, tj. v terminálním ileu a colon. Zhruba 31 % perorálně podané dávky (nalačno) je podle vylučování močí absorbováno po dobu 60 hodin.

Jednorázové podání dávky přípravku Asacol 1600 mg tablety s řízeným uvolňováním u zdravých dobrovolníků nalačno vedlo k 1,5 násobnému zvýšení C_{max} mesalazinu a 1,5 násobnému zvýšení AUC v porovnání se stavem po požití potravy.

Distribuce

Asi 43 % absorbovaného mesalazinu a 78% N-acetylmisalazinu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Zhruba 75 % podané dávky zůstává ve střevním lumen a ve střevní sliznici. Průměrný zdánlivý distribuční objem na kg tělesné hmotnosti (V_{d_w}) byl 12,1 l/kg. Nízké koncentrace mesalazinu a N-acetylmisalazinu byly detekovány v mateřském mléce. Klinický význam tohoto nálezu nebyl stanoven.

Biotransformace

Mesalazin je metabolizován jak v intestinální mukóze, tak v játrech na neaktivní metabolit, N-acetylmisalazin. Více než 95 % léčiva je vyloučeného močí ve formě metabolitů.

Eliminace

Mesalazin je vylučován převážně močí a stolicí v nezměněné formě a ve formě svého N-acetylovaného metabolitu. Zhruba 23 % dávky mesalazinu bylo po perorálním podání s potravou vyloučeno ledvinami močí během 60 h a 31 % po podání nalačno (jednotlivá dávka ve výši 1 tableta, 1600mg). Střední poločas eliminace mesalazinu byl 20 hodin (rozmezí 5 až 77 hodin).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Další preklinická data s výpovědní hodnotou pro předepisujícího lékaře, která by měla být zmíněna v tomto bodě a nebyla již uvedena výše v jiných bodech tohoto SmPC, nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

magnesium-stearát (E 470 B)
kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu (1 : 2)
triethyl-citrát
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
makrogol
mikrokrytalická celulóza
glycerol-monostearát
hypromelóza
kukuřičný škrob
polysorbát 80
dihydrogenfosforečnan draselný
koloidní bezvodý oxid křemičitý
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr

Velikost balení: 30, 60, 90 tablet

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci. 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. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

29/034/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28. 3. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 10. 2019