

Sp.zn. sukls44801/2021
a k sp. zn. sukls54051/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asacol 1 g čípky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden čípek obsahuje mesalazinum 1 g.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Čípky

Popis přípravku: Světle béžové čípky torpédovitého tvaru o rozměrech 33 x 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní fáze lehké až středně těžké ulcerózní kolitidy s výskytem omezeným na oblast rekta (ulcerózní proktitida).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší pacienti

Do konečníku se zavádí jednou denně jeden čípek přípravku Asacol 1 g (odpovídá mesalazinum 1 g denně).

Pediatrická populace

Existuje jen málo zkušeností a pouze omezená dokumentace týkající se účinnosti u dětí a dospívajících.

Způsob podání

Pouze k rektálnímu podání.

Přípravek Asacol 1 g čípky se doporučuje zavádět nejlépe večer před spaním.

Léčba přípravkem Asacol 1 g čípky se musí provádět pravidelně a důsledně, protože pouze v takovém případě lze úspěšně dosáhnout hojení.

Délka léčby

Délku léčby určí lékař.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Asacol 1 g čípky je kontraindikován u pacientů:

- se známou hypersenzitivitou na salicyláty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- se závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby a v jejím průběhu mají být podle uvážení ošetřujícího lékaře provedeny krevní testy (diferenciální krevní obraz, parametry jaterních funkcí jako ALT a AST; sérový kreatinin) a vyšetření moči (testovací proužky). Obecně se doporučuje provést následné vyšetření 14 dnů po zahájení léčby a pak další dvě až tři vyšetření každé 4 týdny.

Pokud jsou nálezy v rozmezí normálních hodnot, následující testy mají být provedeny každé 3 měsíce. Pokud se vyskytnou dodatečné symptomy, je potřeba provést tato vyšetření okamžitě. Zvýšené opatrnosti je potřeba dbát u pacientů s poruchou funkce jater.

Přípravek Asacol 1 g čípky se nemá používat u pacientů s poruchou funkce ledvin.

U pacientů, u nichž se během léčby zhorší funkce ledvin, je potřeba zvážit možnost mesalazinem vyvolané nefrotoxicity.

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

Pacienty s onemocněním plic, zejména astmatiky, je potřeba během léčby přípravkem Asacol 1 g čípky velmi pečlivě sledovat.

Pacienti s anamnézou výskytu nežádoucích účinků během léčby přípravky s obsahem sulfasalazinu musí být zejména na počátku léčby přípravkem Asacol 1 g čípky pod přísným lékařským dohledem. Léčbu je potřeba okamžitě ukončit, pokud jsou během léčby přípravkem Asacol 1 g čípky zaznamenány jakékoliv příznaky akutní intolerance, jako např. křeče v břiše, akutní bolest břicha, horečka, silná bolest hlavy a vyrážka.

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou mesalazinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny studie lékových interakcí. U pacientů léčených současně azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem je potřeba vzít v úvahu možnost zvýšení jejich myelosupresivního účinku. Existují omezené údaje naznačující, že mesalazin může snižovat antikoagulační účinek warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují dostatečné údaje o použití přípravku Asacol 1 g čípky 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 1 g čípky má být použit během těhotenství jen v případě, že potenciální přínos léčby převáží nad možnými riziky.

Kojení

N-acetyl-5-aminosalicylová kyselina a v menším množství také mesalazin jsou vylučovány do mateřského mléka. Doposud jsou k dispozici jen omezené zkušenosti s použitím přípravku u kojících žen.

Není možné vyloučit hypersenzitivní reakce u kojenců, např. průjem. Proto má být Asacol 1 g čípky použit během kojení jen v případě, že potenciální přínos léčby převáží nad možnými riziky. Pokud se u dítěte vyskytne průjem, je nutno kojení přerušit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Asacol 1 g čípky nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích zahrnujících 248 účastníků, kterým byly podávány čípky obsahující 1 g mesalazinu, se nežádoucí účinky vyskytly zhruba u 3 % z nich. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byla bolest hlavy u přibližně 0,8 % a gastrointestinální nežádoucí účinky (zácpa u přibližně 0,8 %; nauzea, zvracení a bolest břicha u přibližně 0,4 % pro každý z těchto účinků).

Během používání mesalazinu byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů	Frekvence dle MedDRA klasifikace		
	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné: <1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému		změna počtu krevních elementů (aplastická anemie, agranulocytóza, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať	periferní neuropatie	
Srdeční poruchy	myokarditida, perikarditida		
Respirační, hrudní a		alergická a fibrotická plicní reakce (zahrnující	

mediastinální poruchy		dyspnoe, kašel, bronchospasmus, alveolitidu, plicní eosinofilii, plicní infiltraci, pneumonitidu)	
Gastrointestinální poruchy	bolesti břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení, zácpa	akutní pankreatitida	
Poruchy ledvin a močových cest		porucha funkce ledvin včetně akutní a chronické intersticiální nefritidy a renální insuficience	nefrolitiáza*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	fotosenzitivita*	alopecie	Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		myalgie, artralgie	
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivní reakce jako alergický exantém, léková horečka, lupus erythematodes, pankolitida	
Poruchy jater a žlučových cest		změny parametrů jaterní funkce (zvýšení hodnot aminotransferáz a parametrů cholestázy), hepatitida, cholestatická hepatitida	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		oligospermie (reverzibilní)	

* Další informace viz bod 4.4.

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

Fotosenzitivita

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

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

Existuje málo údajů o předávkování (např. zamýšlená sebevražda vysokými dávkami mesalazinu užitými 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

Mechanismus protizánětlivého účinku není doposud zcela objasněn. Výsledky in vitro studií ukazují, že zde může hrát roli inhibice lipooxygenázy. Byl také prokázán účinek na koncentrace prostaglandinů ve střevní mukóze. Mesalazin (kyselina 5-aminosalicylová/5-ASA) může také fungovat jako vychytávač volných radikálů reaktivních sloučenin kyslíku. Rektálně podaný mesalazin má po uvolnění do lumen střeva převážně lokální účinky na intestinální mukózu a submukózní tkáň.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost čípků s 1 g mesalazinu byla hodnocena v multicentrické studii fáze III, která zahrnovala 403 pacientů s endoskopicky a histologicky potvrzenou mírnou až středně aktivní ulcerózní proktitidou. Průměrný index aktivity nemoci (DAI) při vstupu do studie byl $6,2 \pm 1,5$ (rozmezí: 3 - 10). Pacienti byli randomizováni do skupin léčených jedním čípkem s 1 g mesalazinu (skupina OD 1 g) nebo 3 čípků obsahujícími 0,5 g mesalazinu (skupina TID 0,5 g) denně po dobu 6 týdnů. Primárním parametrem účinnosti byla klinická remise definovaná jako DAI <4 při poslední návštěvě nebo vysazení léčby. Při závěrečné analýze podle protokolu bylo v klinické remisi 87,9 % pacientů ve skupině OD 1 g a 90,7 % ve skupině TID 0,5 g (analýza podle léčení: 1 g skupina OD: 84,0 %; 0,5 g TID skupina: 84,7 %). Průměrná změna DAI od výchozí hodnoty byla -4,7 v obou léčených skupinách. Nedošlo k žádným závažným nežádoucím účinkům souvisejícím s léčivem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné údaje o mesalazinu

Absorpce

Absorpce mesalazinu je nejvyšší v proximálních a nejnižší v distálních oblastech střeva.

Biotransformace

Mesalazin je metabolizován jak ve střevní sliznici, tak v játrech na farmakologicky neaktivní metabolit N-acetyl-5-aminosalicylovou kyselinu (N-Ac-5-ASA). Acetylace se zdá být nezávislá na acetylátorovém fenotypu pacienta. Určitá acetylace probíhá také působením bakterií tlustého střeva. Zhruba 43 % mesalazinu a 78 % N-Ac-5-ASA je vázáno na plazmatické bílkoviny.

Eliminace

Mesalazin a jeho metabolit N-Ac-5-ASA jsou vylučovány převážně stolicí (většina), močí (pohybuje se mezi 20 a 50 % v závislosti na způsobu podání, léčivém přípravku a typu uvolňování mesalazinu) a játry (menší část). U N-Ac-5-ASA dochází převážně k vylučování ledvinami. Zhruba 1 % z celkové dávky mesalazinu podaného perorálně se vylučuje do mateřského mléka zejména v podobě N-Ac-5-ASA.

Údaje specifické pro 1 g čípky

Distribuce

Scintigrafické studie s podobným léčivým přípravkem, s čípky obsahujícími 500 mg mesalazinu, značenými techneciem, ukázaly, že léčivá látka se po rozpuštění čípku způsobeném tělesnou teplotou uvolňuje a maxima dosahuje po 2 - 3 hodinách. Absorpce byla omezena především na konečník a rektosigmoideum. Předpokládá se, že čípky mesalazinu 1 g působí velmi podobně, a proto jsou zvláště vhodné k léčbě proktitidy (ulcerózní kolitidy konečníku).

Absorpce

Průměrné maximální plazmatické koncentrace mesalazinu po jednorázovém rektálním podání čípku s mesalazinem v dávce 1 g byly u zdravých dobrovolníků po podání na lačno 192 ± 125 ng/ml (rozmezí 19 - 557 ng/ml), pro hlavní metabolit N-Ac-5-ASA pak 402 ± 211 ng/ml (rozmezí 57 - 1070 ng/ml). Doba do dosažení maximální koncentrace pro mesalazin byla $7,1 \pm 4,9$ h (rozmezí 0,3 - 24 h).

Eliminace

Po jednorázovém rektálním podání čípku s mesalazinem v dávce 1 g bylo zdravými dobrovolníky po podání na lačno vyloučeno zhruba 14 % podané dávky 5-ASA močí během 48 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické konvenční studie farmakologické bezpečnosti, genotoxicity, karcinogenity (provedeno na potkanech) nebo reprodukční toxicity neodhalily pro člověka žádné zvláštní riziko spojené s mesalazinem.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání vysokých dávek mesalazinu byla pozorována renální toxicita (renální papilární nekróza a poškození epitelu v proximálním tubulu nebo v celém nefronu). Klinická relevance tohoto nálezu není známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tvrdý tuk.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Obal (strip): PVC/PE

Velikost balení: 10, 20, 30, 60, 90

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

29/487/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28. 1. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 6. 2021

Další informace o tomto léčivém přípravku jsou dostupné na adrese www.sukl.cz