

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asacol enema 4 g rektální suspenze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje: mesalazinum 4 g.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna lahvička obsahuje 100 mg natrium-benzoátu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Rektální suspenze.

Popis přípravku: Nahnědlá rektální suspenze.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je indikován u dospělých:

k léčbě akutní fáze a udržovací léčbě mírné až středně těžké proktitidy, proktosigmoiditidy a levostranné kolitidy.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Dospělí

Doporučená dávka je 4 g na noc před spaním.

Suspenze může být podávána samostatně i jako doplnění perorální léčby.

##### 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.

Klyzma je určeno k rektálnímu podání a nesmí se polykat. Další informace ke způsobu podání jsou uvedeny v bodě 6.6.

V případě vynechání dávky podejte následující dávku 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 jakékoliv příznaky, je potřeba provést tato vyšetření okamžitě.

##### 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 enema 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 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 enema je potřeba okamžitě ukončit, existuje-li podezření na krevní dyskrázi nebo objevily-li se příznaky krevní dyskrázie (trvajících horečky, bolesti v krku, podlitiny, neobjasněná krvácení, purpura nebo anémie), 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 enema 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 enema 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 enema 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 nezávažnou poruchou funkce jater a ledvin, viz bod 4.3.

#### Pediatrická populace

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

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 100 mg natrium-benzoátu v jedné dávce, což odpovídá 100 mg/100 ml. Natrium-benzoát může způsobit neimunologické okamžité kontaktní reakce možným cholinergním mechanismem.

### **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 enema 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 enema 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 proto možné vyloučit hypersenzitivní reakce u kojenců, např. průjem. Proto by měl být Asacol enema 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 enema nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### *a) Shrnutí bezpečnostního profilu*

Databáze klinických hodnocení zahrnuje 146 pacientů léčených přípravkem Asacol enema 2 g a 4 g rektální suspenze. Dávka mesalazinu se pohybovala mezi 2 g a 4 g denně, léčba trvala od tří 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 enema, 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 Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.4).

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

Nežádoucí účinky uvedené níže tomto textu pocházejí ze dvou dvojité zaslepených klinických studií 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		změna počtu krevních elementů (aplastická	

systému		anémie, agranulocytóza, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)	
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivní reakce jako alergický exantém, léková horečka, syndrom lupus erythematoses, pankolitida	
Poruchy nervového systému	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)	
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	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 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 enema 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **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 enema 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- $\gamma$ , které působí proti zánětlivým reakcím ve střevě způsobeným aktivací buněčného jádra.

#### Farmakodynamické účinky

V laboratorních podmínkách inhiboval mesalazin cyklooxygenázu, a tím uvolnění tromboxanu B<sub>2</sub> a prostaglandinu E<sub>2</sub>, 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 vycytává 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 a levostranné kolitidy.*  
V této indikaci bylo provedeno sedm kontrolovaných klinických studií. Délka léčby se pohybovala mezi 2 a 6 týdny. Do studií bylo zařazeno celkem 529 pacientů, z nichž 271 bylo léčeno rektální suspenzí mesalazinu, 151 srovnávací terapií nebo jim byla podávána kombinovaná rektální a perorální léčba a 107 pacientům bylo podáváno placebo. Navíc byly provedeny čtyři nekontrolované studie se 736 pacienty léčenými po dobu až 8 měsíců rektálními suspenzemi mesalazinu 4g. Tyto studie stanovily bezpečnost dlouhodobého podávání mesalazinu v lokální formě.

### *Udržovací léčba proktitidy, proktosigmoiditidy a levostranné kolitidy*

V této indikaci byla provedena jedna kontrolovaná studie srovnávající kombinovanou a perorální terapii a čtyři nekontrolované studie s celkem 140 pacienty. Délka léčby se pohybovala mezi 6 měsíci a 2 roky.

Rozdíl v matematicky propočtené kumulativní míře relapsu v kontrolovaných studiích byl patrný již po 6 měsících (matematicky propočtená míra 26 % pro kombinovanou terapii proti 47,5 % pro perorální terapii). Po dokončení studie se relaps vyskytl u 39 % pacientů léčených kombinovanou terapií v porovnání se 69 % pacientů ze skupiny léčených pouze perorálně. Rozdíl v kumulativní délce doby bez relapsu byl pro tyto dvě skupiny statisticky signifikantní ( $p = 0,02$ ). Přínos kombinované léčby byl při posouzení různých podskupin s odlišným stupněm onemocnění poměrně homogenní.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Pouze

část mesalazinu obsažená v rektální suspenzi je absorbována a je dostupná pro systémový oběh. Účinek mesalazinu je tak dán spíše lokálním než systémovým působením. Po podání jednotlivé dávky 4 g mesalazinu ve 100 ml rektální suspenze zdravým dobrovolníkům byly hodnoty  $C_{max}$  mesalazinu 874 ng/ml a  $t_{max}$  mesalazinu 1,5 hodiny, zatímco stejné charakteristiky pro N-acetylmisalazin byly 1700 ng/ml a 4,3 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

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

### Eliminace

Misalazin je vylučován převážně močí a stolicí v nezměněné formě a ve formě svého N-acetylovaného metabolitu. Misalazin a N-acetylmisalazin měly po podání 100 ml přípravku Asacol enema zdravým dobrovolníkům biologický poločas 5,0, respektive 7,5 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**

Xantanová klovatina, disiričitan sodný, natrium-benzoát, čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C, mimo dosah přímého slunečního světla.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá neprůhledná LDPE lahvička s HDPE šroubovacím bezpečnostním uzávěrem, bílý neprůhledný LDPE aplikátor vložený do jednorázového průhledného sáčku, krabička.

#### **Obsah balení:**

- a) 1 lahvička (100 ml rektální suspenze v 1 lahvičce) + 1 aplikátor
- b) 7 lahviček (100 ml rektální suspenze v 1 lahvičce) + 7 aplikátorů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Před použitím by se měl pacient vyprázdnit a lahvička by měla být zahřáta ve vodní lázni zhruba na teplotu 37°C. Bezprostředně před vpravením suspenze je nutné lahvičkou důkladně zatřást, aby se suspenze řádně promísila. Plastové víčko se sejme z lahvičky a pevně se na lahvičku našroubuje aplikátor. Aplikátor může být potřen vazelínou, aby se usnadnilo vpravení suspenze. Pacient si pak lehne na bok a opatrně zavede aplikátor do řitního otvoru tak daleko, jak je to možné. Celý obsah lahvičky se musí vytlačit do těla stisknutím lahvičky až do jejího vyprázdnění. Při vyjímání aplikátoru z řitního otvoru je potřeba držet lahvičku stále stisknutou. Po podání je potřeba tekutinu ve střevu zadržet tak dlouho, jak je to možné. Po aplikaci by měl pacient chvíli ležet, aby se snížil výtok léčivého přípravku ze střeva. Pro optimální účinek léčivého přípravku by mělo být zabráněno vyprázdnění co nejdéle, nejlépe po dobu 8 hodin po podání. Prázdnou lahvičku má pacient vyhodit.



**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/174/95-C

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

8. 3. 1995/26. 10. 2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 1. 2021