

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asacol 400

Enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Léčivá látka:

Jedna enterosolventní tableta obsahuje mesalazinum 400 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tablety

Popis přípravku: Podlouhlé, červenohnědé, bikonvexní, potahované tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Přípravek se užívá k léčbě akutní fáze a k prevenci relapsu ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let .

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

##### Colitis ulcerosa

Dospělí: individuálně, v akutním stadiu většinou 2,4 až 4,8 g denně ve 3 dílčích dávkách, v udržovací léčbě většinou 1,2 až 2,4 g jednou denně nebo v dílčích dávkách;

##### Crohnova choroba

Dospělí: individuálně, v akutním stadiu většinou 2,4 až 4,8 g denně ve 3 dílčích dávkách, v udržovací léčbě většinou 2,4 g denně v dílčích dávkách;

Pediatrická populace:

Existuje pouze omezená dokumentace prokazující účinek u dětí a dospívajících ve věku 6- 18 let.

Děti od 6 let a dospívající:

Akutní fáze nemoci: dávkování je individuální, počáteční dávka 30-50 mg/kg/den se podává v dílčích dávkách. Maximální dávka: 75 mg/kg/den se podává rozdělena v dílčích dávkách.

Celková dávka by neměla překročit 4g/den.

Udržovací léčba: dávkování je individuální, počáteční dávka 15-30 mg/kg/den se podává v dílčích dávkách. Celková dávka by neměla překročit 2g/den.

Obecně se doporučuje podávat dětem s tělesnou hmotností do 40 kg polovinu dávky pro dospělé, a dětem a mladistvým nad 40 kg tělesné hmotnosti může být podána dávka stejná jako u dospělých pacientů.

#### Způsob podání

Tablety se užívají nerozkousané, nejlépe před jídlem, je třeba je zapít dostatečným množstvím tekutiny.

Doba léčby je závislá na závažnosti a průběhu onemocnění. Léčba akutní ataky by měla trvat do dosažení remise, tj. obvykle 8 až 12 týdnů. V průběhu léčby je třeba zajistit správnou hydrataci pacienta.

U pacientů se sníženou funkcí ledvin a/nebo jater a u starších pacientů je třeba dbát doporučení uvedených v bodech 4.3 a 4.4.

### **4.3. Kontraindikace**

Přípravek ASACOL je kontraindikován při:

- Hypersenzitivitě na mesalazin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Známé přecitlivělosti na salicyláty
- Závažné poruše funkce jater
- Závažné poruše funkce ledvin (GF méně než 20 ml/min).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Dle uvážení ošetřujícího lékaře je před zahájením léčby i během ní potřeba provádět krevní testy (diferenciální krevní obraz; aminotransferázy; sérový kreatinin) a vyšetření moči (testovací proužky). Obecně se doporučuje provést následné vyšetření 14 dnů po zahájení léčby a pak další dva až tři odběry v intervalu 4 týdny.

Pokud se nálezy pohybují v rozmezí normálních hodnot, doporučuje se provádět další testy každé 3 měsíce. Pokud se vyskytnou jakékoliv abnormální příznaky, je potřeba provést tyto testy okamžitě.

#### **Porucha funkce jater**

Pokud je přípravek ASACOL 400 podáván pacientům s poruchou funkce jater, je potřeba dbát zvýšené opatrnosti.

#### **Porucha funkce ledvin**

ASACOL 400 se nedoporučuje podávat pacientům se sníženou funkcí ledvin, opatrnosti je třeba u pacientů se zvýšenou hladinou močoviny v krvi či s proteinurií. U pacientů, u nichž dojde během léčby ke zhoršení renálních funkcí, je třeba předpokládat indukovanou nefrotoxicitu.

#### **Krevní dyskrázie**

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

### Onemocnění plic

Pacienti 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 přípravky s obsahem sulfasalazinu, musí být při zahájení léčby přípravkem ASACOL a také v jejím průběhu pod přísným lékařským dohledem. Pokud jsou během léčby přípravkem ASACOL zaznamenány jakékoliv příznaky akutní intolerance jako jsou např. abdominální křeče, bolest břicha, horečka, silné bolesti hlavy a vyrážka, je potřeba léčbu okamžitě ukončit.

### Intolerance uhlovodanů

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat.

### Starší pacienti

U starších pacientů je použití přípravku doporučeno pouze pro pacienty s normální funkcí ledvin a za zvýšené opatrnosti.

### Dětská populace

Existuje pouze omezená dokumentace prokazující účinek u dětí a dospívajících ve věku 6-18 let.

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

### *Specifické studie lékových interakcí nebyly provedeny.*

Současné podávání přípravků, které obsahují laktulosu, či jiných přípravků, které snižují pH stolice a zasahují tak do správného uvolňování mesalazinu, má být vyloučeno. U pacientů léčených současně azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem je potřeba vzít v úvahu možnost zvýšení jejich myelosupresivního účinku. Doporučuje se proto pravidelně sledovat počet leukocytů a to zejména v počáteční fázi takovéto kombinované terapie.

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

## 4.6 Těhotenství a kojení

### Těhotenství

Neexistují dostatečné údaje o použití přípravku ASACOL u těhotných žen. Limitované 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 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 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.

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

Přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle systému orgánové klasifikace a frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou klasifikovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

|                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b><br>Velmi vzácné<br>Změna počtu krevních elementů (aplastická anémie, agranulocytóza, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie).                                                        |
| <b>Poruchy imunitního systému</b><br>Velmi vzácné<br>Hypersenzitivní reakce jako alergický exantém, léková horečka, syndrom podobný lupus erythematoses, pankolitida.                                                                           |
| <b>Poruchy nervového systému</b><br>Vzácné<br>Bolest hlavy, závrať.<br>Velmi vzácné<br>Periferní neuropatie.                                                                                                                                    |
| <b>Srdeční poruchy</b><br>Vzácné<br>Myokarditida, perikarditida.                                                                                                                                                                                |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b><br>Velmi vzácné<br>Alergická a fibrotická plicní reakce (zahrnující dyspnoe, kašel, bronchospasmus, alveolitidu, plicní eosinofilii, plicní infiltraci, pneumonitidu), eosinofilní pneumonie. |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b><br>Méně časté<br>Zhoršení příznaků onemocnění.<br>Vzácné<br>Bolesti břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení.<br>Velmi vzácné<br>Akutní pankreatitida.                                                    |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b><br>Velmi vzácné<br>Změny parametrů jaterních funkčních testů (zvýšení transamináz a cholestatických parametrů), hepatitida, cholestatická hepatitida.                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b><br>Velmi vzácné<br>Alopecie.                                                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b><br>Velmi vzácné<br>Myalgie, artralgie.<br>Četnost není známa<br>Lupus spojený s příznaky perikarditidy, pleuroperikarditidy, vyrážky a artralgie.                                 |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b><br>Velmi vzácné<br>Porucha funkce ledvin včetně akutní a chronické intersticiální nefritidy a renální insuficience, nefrotický syndrom, selhání ledvin (které může být po vysazení léčby reverzibilní). |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b><br>Velmi vzácné<br>Oligospermie (reverzibilní).                                                                                                                                                   |
| <b>Celkové poruchy a lokální reakce po podání</b><br>Časté<br>Horečka.                                                                                                                                                                        |

#### 4.9 Předávkování

Vzácně jsou k dispozici údaje o předávkování (např. zamýšlená sebevražda při podávání vysokých dávek mesalazinu perorálně), které však nenaznačují hepatotoxicitu nebo 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.

Přípravek obsahuje léčivou látku mesalazin (kyselina 5-aminosalicylová), který je aktivní složkou molekuly sulfasalazinu. Mechanismus protizánětlivého účinku mesalazinu není doposud zcela objasněn. Klinické výsledky ukazují, že podstatou terapeutického efektu mesalazinu, používaného perorálně a rektálně, je spíše jeho lokální působení na zánětem postiženou střevní tkáň, než jeho působení systémové.

Mesalazin při koncentraci, které je dosaženo ve střevě během léčby, snižuje migraci polymorfonukleárních leukocytů a buněčnou lipooxygenázu, čímž je inhibována tvorba prozánětlivých leukotrienů (LTB4 a 5-HETE) v makrofázích intestinální stěny.

V laboratorních podmínkách inhiboval mesalazin také cyklooxygenázu a tím uvolnění tromboxanu B2 a prostaglandinu E2, ale klinický význam tohoto efektu je stále nejasný.

Mesalazin působí inhibičně na tvorbu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF alfa) a faktoru aktivujícího trombocyty (PAF).

Mesalazin působí také jako antioxidant; snižuje tvorbu reaktivních oxidačních látek a vylučává volné radikály.

Při testech na zvířatech s experimentálně navozenou kolitidou se prokázalo, že mesalazin inhibuje vylučování vody a chloridů a zvyšuje reabsorpci sodíku ve střevě.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Tablety přípravku Asacol jsou pokryty enterosolventní potahovou vrstvou (Eudragit S = Kopolymer MA/MMA 1:2), která se rozpadá při pH vyšším než 7, k čemuž intraluminálně dochází v průběhu terminálního ilea a kolon, v místech zánětlivých projevů indikovaných onemocnění. Tablety přípravku Asacol jsou komponovány s ohledem na minimalizaci absorpce mesalazinu; po jejich perorálním podání je hodnota absorpce mesalazinu přibližně 26 %. V důsledku toho cca 74 % podané dávky dosahuje terminálního ilea a colon, kde dochází k lokálnímu protizánětlivému působení mesalazinu.

Pouze část mesalazinu je tedy absorbována a dostupná pro systémový oběh a účinek mesalazinu je dán spíše lokálním působením než působením systémovým.

Biotransformace a distribuce:

Mesalazin je metabolizován v intestinální mukóze a v játrech na neaktivní metabolit (kyselina N-acetyl-5-aminosalicylová). Mesalazin má krátký biologický poločas (méně než 1 hod) a je částečně vázán na plasmatické bílkoviny (okolo 40%), acetylovaný metabolit vykazuje mnohem delší biologický poločas (okolo 5 až 10 hod) a je výrazněji vázán (okolo 80%).

Eliminace:

Mesalazin i jeho inaktivní acetylovaný metabolit jsou vylučovány převážně močí a stolicí.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Protože mesalazin je aktivní částí molekuly sulfasalazinu a farmakologie tohoto přípravku je dobře známa, nebyly s mesalazinem prováděny studie na zvířatech v plném rozsahu. V řadě klinických studií jak při jednorázovém, tak při opakovaném perorálním podávání mesalazinu nebyla zaznamenána signifikantní toxicita. Při opakovaném podávání potkanům 1 g/kg/den došlo k poškození ledvin a gastrointestinálního traktu.

Mesalazin nebyl mutagenní v Amesově testu, ve výzkumu na myších a potkanech neprokázal kancerogenní vlastnosti. Teratogenní účinek nebyl pozorován u potkanů (dávka 360 mg/kg) či králíků (480 mg/kg). Mesalazin neovlivnil reprodukční schopnosti u samců ani u samic potkanů.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy

Sodná sůl karboxymetylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Mastek

Povidon

Potahová vrstva:

Kopolymer MA/MMA 1:2

Mastek

Triethyl-citrát

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Makrogol 6000

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Bezbarvý průhledný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 100 enterosolventních tablet.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Tillotts Pharma Czech s.r.o., Praha, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/169/97-C

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

12.3.1997 / 24.7.2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24.7.2013