

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Asacol® 400 mg gastrorezistentne tablete

Asacol® 800 mg gastrorezistentne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 400 mg mesalazina.

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 800 mg mesalazina.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje laktozo.

Ena 400 mg gastrorezistentna tableta vsebuje 72,58 mg laktoze.

Ena 800 mg gastrorezistentna tableta vsebuje 145,16 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

rdeče rjave podolgovate tablete

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Asacol je indicirano za zdravljenje:

- 

#### Ulceroznega kolitisa:

- indukcija remisije pri blagem do zmerno hudem obolenju;
- vzdrževanje remisije.

#### Crohnove bolezni:

- vzdrževanje remisije

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### Ulcerozni kolitis:

JAZMP-IA/012-19.1.2021

<u>Indukcija remisije</u>	<u>2,4 do 4,8 g na dan v deljenih odmerkih</u>	<u>6 do 12 400 mg tablet ali 3 do 6 800 mg tablet</u>
<u>Vzdrževanje remisije</u>	<u>1,2 do 2,4 g na dan v deljenih odmerkih</u>	<u>3 do 6 400 mg tablet ali do 3 800 mg tablete</u>

Crohnova bolezen:

*Vzdrževanje remisije:* 2,4 g na dan v deljenih odmerkih.

*Starejši bolniki*

Lahko se uporabljajo običajni odmerki za odrasle, razen v primeru, če je delovanje ledvic zmanjšano (glejte poglavje 4.3 in 4.4). Pri starejših bolnikih raziskave niso bile opravljene.

*Pediatrična populacija*

Na voljo so samo omejeni podatki o delovanju zdravila pri otrocih (starih od 6 do 18 let).

Otroci, stari 6 let ali več

- Aktivna faza bolezni: odmerek se določi individualno, začetni odmerek je 30-50 mg/kg/dan v deljenih odmerkih. Najvišji odmerek: 75 mg/kg/dan v deljenih odmerkih. Skupni odmerek ne sme preseči 4,0 g/dan, kar predstavlja maksimalni odmerek za odrasle.
- Vzdrževalno zdravljenje: odmerek se določi individualno, začetni odmerek je 15-30 mg/kg/dan v deljenih odmerkih. Skupni odmerek ne sme preseči 2,0 g/dan, kar predstavlja priporočeni odmerek za odrasle.

Na splošno se priporoča, da otroci s telesno maso do 40 kg lahko prejmejo polovico odmerka za odrasle, tisti s telesno maso nad 40 kg pa normalni odmerek za odrasle.

Pri otrocih, mlajših od 6 let, ni nobenih priporočil za odmerjanje zdravila.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode, eno uro pred obrokom. Ne sme se jih žvečiti, drobiti ali lomiti. V primeru, da je bil odmerek ali več odmerkov izpuščenih, je treba naslednji odmerek vzeti ob običajnem času.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Asacol je kontraindicirano pri posameznikih z:

- znano preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- znano preobčutljivostjo na salicilate;
- hudo jetrno okvaro;
- hudo ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije manj kot 30 ml na minuto (0,5 ml/s)).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Okvarjeno delovanje ledvic

Zdravila ne smete predpisovati bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem poslabša delovanje ledvic, je treba upoštevati možnost, da je mesalazin deloval nefrotoksično. Priporočljivo je, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Asacol in med njim bolnik opravi krvne preiskave (diferencialna krvna slika, parametri delovanja jeter, na primer ALT ali AST in kreatinin v serumu) ter preiskave urina (s testnimi lističi) po presoji zdravnika.

Nadaljnje preiskave je priporočljivo opraviti 14 dni po začetku zdravljenja in jih ponoviti še 2-3 krat (s 4-tedenskimi presledki).

Če so rezultati normalni, je preverjanje priporočljivo ponavljati vsake 3 mesece. Če se pojavijo dodatni simptomi, je treba te preiskave opraviti takoj.

##### Nefrolitiza

Pri uporabi mesalazina, vključno s kamni s 100-odstotno vsebnostjo mesalazina, so poročali o primerih nefrolitaze. Priporočljivo je, da med zdravljenjem zagotovite ustrezen vnos tekočine.

##### Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z mesalazinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN).

Mesalazin je treba ukiniti ob prvem pojavu znakov in simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaj in lezije na sluznicah, ali drugih znakov preobčutljivosti.

##### Pljučna bolezen

Pri bolnikih s pljučnimi boleznimi, predvsem astmo, je med zdravljenjem potrebno natančno spremljanje.

##### Krvne motnje (Diskrazija krvi)

Zelo redko so poročali o resnih krvnih motnjah. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo krvne motnje med zdravljenjem, kot je na primer nepojasnjena krvavitev, hematomi, purpura, anemija, dalj časa prisotna zvišana telesna temperatura ali vneta grlo, je treba opraviti krvne (hematološke) preiskave. Zdravljenje z zdravilom Asacol je treba nemudoma prekiniti, če obstaja sum ali so prisotni dokazi za krvne motnje, bolniki pa se morajo takoj posvetovati z zdravnikom.

##### Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je potrebna previdnost.

##### Preobčutljivostne reakcije na srcu

Mesalazin redko povzroča preobčutljivostne reakcije na srcu (mio- in perikarditis), tudi poročila o tem so redka. Če je mesalazin v preteklosti povzročil preobčutljivostno reakcijo, se ga ne sme ponovno uporabiti. Previdnost je potrebna pri bolnikih z mio- ali perikarditisom z alergijskim ozadjem, ne glede na njegov izvor.

##### Preobčutljivost na sulfasalazin

Pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti pojavila preobčutljivost na sulfasalazin, se sme zdravljenje začeti le pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Z zdravljenjem je treba takoj prenehati, če se pojavijo akutni

simptomi netolerance, kot so abdominalni krči, akutne bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura, hudi glavoboli ali kožni izpuščaji (glejte poglavje 4.8).

#### Razjede želodca in dvanajstnika

V primeru obstoječih razjed želodca in dvanajstnika je treba z zdravljenjem začeti previdno, temelječe na teoretičnih osnovah.

#### Pojav tablet v blatu

Obstaja nekaj primerov poročil o pojavu celih tablet v blatu. V nekaterih primerih se je izkazalo, da ne gre za nerazgrajeno tableto, temveč za prazno lupino tabletne obloge. Če bolnik v blatu pogosto opazi cele tablete, naj se posvetuje s svojim zdravnikom.

#### Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je treba zdravilo uporabljati previdno, zdravilo Asacol se lahko predpiše samo bolnikom z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/glaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Pri bolnikih, ki ob zdravilu Asacol sočasno jemljejo tudi azatioprin ali 6-merkaptopurin (6-MP) ali tiogvanin, je treba upoštevati, da lahko pride do okrepitev mielosupresivnih učinkov azatioprina ali 6-merkaptopurina ali tiogvanina.

Sulfasalazin zmanjša absorpcijo digoksina. O medsebojnem delovanju digoksina z mesalazinom ni podatkov.

Obstajajo šibki dokazi, da lahko mesalazin zmanjša antikoagulantno delovanje varfarina.

Sočasna uporaba znanih nefrotoksičnih zdravil, kot so na primer nesteroidna protivnetna zdravila, azatioprin ali metotreksat, lahko poveča nevarnost ledvičnih reakcij. Vendar pa niso poročali o nikakršnih neželenih učinkih, ki bi potrjevali taka medsebojna delovanja.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila, ki vsebuje mesalazin pri nosečnicah so nezadostni, čeprav pri omejenem številu nosečnic, ki so bile v času nosečnosti izpostavljene mesalazinu, niso opazili nikakršnih škodljivih učinkov na nosečnost ali na zdravje ploda/novorojenčka.

Do sedaj ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov.

Doslej obstaja eno samo poročilo o ledvični odpovedi pri novorojenčku matere, ki je v času nosečnosti prejela dolgotrajno terapijo z visokimi odmerki mesalazina (od 2 do 4 g/dan, peroralno).

Študije peroralne uporabe mesalazina na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov zdravila na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj.

Zdravilo Asacol sme ženska uporabljati v času nosečnosti le, če njegove pričakovane koristi odtehtajo potencialno tveganje.

#### Dojenje

N-acetil-5-aminosalicilna kislina, v majhnih količinah pa tudi mesalazin, prehajata v materino mleko. Izkušnje z uporabo zdravil, ki vsebujejo mesalazin, v času dojenja pri človeku so omejene, zato ni mogoče izključiti preobčutljivostnih reakcij pri dojenčkih, na primer driske. Zdravilo Asacol sme zato ženska uporabljati v času dojenja le, če njegove pričakovane koristi odtehtajo potencialno tveganje. Če se pri dojenčku pojavi driska mora mati prenehati z dojenjem.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Asacol nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### a) Povzetek varnostnega profila

Poročali so o alergijskih reakcijah, specifičnih za posamezne organe. Prizadeti so bili srce, pljuča, jetra, ledvice, trebušna slinavka, koža in podkožna tkiva. Pri bolnikih s preobčutljivostjo na sulfasalazin v anamnezi je treba zdravljenje takoj prekiniti, če se pojavijo akutni simptomi intolerance kot so trebušni krči, akutne bolečine v trebuhu, zvišana temperatura, hud glavobol in izpuščaj (glejte poglavje 4.4).

V povezavi z zdravljenjem z mesalazinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.4).

##### b) Tabelarni povzetek neželenih učinkov

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v sedmih dvojno slepih in petih odprtih kliničnih študijah, v katerih je sodelovalo 674 bolnikov, ki so prejeli Asacol 400 mg gastrorezistente tablete, ter podatki iz spontanih poročil in literature. O slednjih so poročali pri populaciji neznane velikosti. Pogostnost pojavljanja ni znana.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene sledeče:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),

Zelo redki ( $< 1/10.000$ ),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistemi	Pogostnost po MedDRA				
	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Eozinofilija		Spremembe krvne slike (aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, nevtropenija, levkopenija,	

				trombocitopenija)	
Bolezni imunskega sistema				Preobčutljivostne reakcije kot npr. alergijski eksantem, z zdravilom povzročena zvišana telesna temperatura, eritematozni lupus, pankolitis	
Bolezni živčevja		Parestezija	Glavobol, omotičnost	Periferna nevropatija	
Srčne bolezni			Miokarditis, perikarditis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				Alergijske in fibrozne reakcije pljuč (vključno z dispnejo, kašljem, bronhospazmom, alveolitisom, pljučno eozinofilijo, pljučnimi infiltrati, pnevmonitisom), pljučnica, intersticijska pljučnica, eozinofilna pljučnica, bolezen pljuč	
Bolezni prebavil	dispepsija	Poslabšanje Crohnove bolezni, poslabšanje simptomov ulceroznega kolitisa	Bolečine v trebuhu, diareja, flatulenca, navzea, bruhanje	Akutni pankreatitis	
Bolezni sečil				Okvarjeno delovanje ledvic, vključno z akutnim in kroničnim intersticijskim nefritisom, nefrotičnim sindromom in	nefrolitiaza**

				ledvično insuficienco	
Bolezni kože in podkožja	Kožni izpuščaj	Koprivnica, pruritus	fotosenzitivn ost*	Alopecija (izpadanje las)	Stevens- Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mialgija, artralgija	Lupusu podoben sindrom s perikarditisom in plevroprikard itisom kot izstopajočima simptomoma ter tudi z izpuščajem in artralgijo
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Spremembe parametrov delovanja jeter (zvišane vrednosti transaminaz in parametrov holestaze), hepatitis, holestatski hepatitis	
Motnje reprodukcije in dojk				Reverzibilna oligospermija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija	Poslabšanje bolezni, bolečine v prsih, neučinkovito st zdravila			
Preiskave					Zvišanje ravni kreatinina v krvi, zmanjšan očistek kreatinina, zvišanje koncentracije

					amilaze, pospešena sedimentacija rdečih krvnih celic, zvišanje ravni lipaze, zvišanje ravni sečnine v krvi (BUN), zmanjšanje telesne mase
--	--	--	--	--	---

\*Glejte poglavje c).

\*\*Za več informacij glejte poglavje 4.4

#### c) Opis izbranih neželenih učinkov

Neznano število zgoraj navedenih neželenih učinkov je najverjetneje bolj povezanih z obstoječo vnetno črevesno boleznijo kot z uporabo zdravila Asacol/mesalazina. To še posebej velja za gastrointestinalne neželene učinke, artralgijsko in alopecijo.

Da bi se izognili krvnim motnjam kot posledici depresije kostnega mozga, je treba bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba mielosupresivnih zdravil, kot sta azatioprin ali 6-MP ali tiogvanina lahko povzroči levkopenijo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba NSAID, azatioprina in metotreksata lahko poveča tveganje za alergijski odziv ledvic (glejte poglavje 4.5).

#### Fotosenzitivnost

Pri bolnikih z obstoječimi kožnimi obolenji, kot sta atopijski dermatitis in atopični ekcem, so poročali o resnejših reakcijah.

#### d) Pediatrična populacija

Izkušnje glede varnosti uporabe tablet Asacol pri pediatrični populaciji so omejene.

Pričakovati je, da so tarčni organi za verjetne neželene učinke pri pediatrični populaciji enaki kot pri odraslih (srce, pljuča, jetra, ledvice, trebušna slinavka, koža in podkožna tkiva (glejte razdelek a)).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si



## 4.9 Preveliko odmerjanje

O prekomernem odmerjanju so poročali redko (npr. o poskusu samomora pri visokih peroralnih odmerkih mesalazina), vendar ta poročila ne kažejo na toksičnost za ledvice in jetra. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje mesalazina ni, zdravljenje pa je simptomatsko in podporno.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: pripravki s protivnetnim delovanjem v črevesju, aminosalicilna kislina in njeni derivati, mesalazin,  
oznaka ATC: A07EC02

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Asacol 400 mg oziroma 800 mg gastrozistentne tablete vsebuje mesalazin, ki je znan kot 5-aminosalicilna kislina, in deluje protivnetno. Mehanizem protivnetnega delovanja še ni popolnoma pojasnjen.

#### Farmakodinamični učinki

Mesalazin zavira gibanje polimorfonuklearnih levkocitov in lipooksigenazo v celicah, in to pri koncentracijah, ki so med zdravljenjem dosežene v debelem črevesu. Nastajanje proznetnih levkotrienov (LTB<sub>4</sub> in 5-HETE) v makrofagih črevesne stene je tako zavrto. Mesalazin je v poskusnih razmerah zaviral tudi ciklooksigenazo in s tem sproščanje tromboksana B<sub>2</sub> in prostaglandina E<sub>2</sub>. Klinični pomen tega učinka še ni pojasnjen. Mesalazin zavira nastajanje dejavnika, ki aktivira trombocite (PAF). Za mesalazin so v zadnjem času ugotovili, da aktivira receptorje PPAR-gama, ki zavirajo jedrno aktivacijo vnetnih odgovorov v črevesju. Mesalazin je tudi antioksidant; ugotovili so, da zmanjšuje nastajanje produktov, ki vsebujejo reaktiven kisik, in lovi proste radikale.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Gastrozistentne tablete Asacol so prevlečene s polimerom (Eudragit™ S), ki mesalazinu omogoča, da se sprošča, kadar je pH znotraj črevesja večji od 7. Taka vrednost pH je dosežena v končnem delu ileuma in v kolonu, kjer so najpomembnejša žarišča vnetja pri vnetnem obolenju črevesja. Sestava tablet Asacol omogoča manjšo absorpcijo mesalazina iz prebavil.

Absorpcija po peroralni uporabi je približno 24-odstotna.

#### Porazdelitev

Posledično to pomeni, da 76 % odmerka ostane v lumnu črevesa in v sluzničnem tkivu.

#### Biotransformacija

Mesalazin presnavlja tako črevesna sluznica kot jetra v neaktiven presnovek N-acetil mesalazin.

Po zaužitju enkratnega odmerka 0,8 g mesalazina (dve tableti zdravila Asacol 400 mg gastrorezistentne tablete) so pri zdravih prostovoljcih povprečne vrednosti  $c_{maks}$  in  $t_{maks}$  znašali 720 ng/ml in 12,4 ur za mesalazin, oziroma 1000 ng/ml in 13,9 ur za N-acetil mesalazin.

V kliničnih preizkušanjih so opazili velike razlike med posameznimi osebami. Približno 43% mesalazina in približno 78% N-acetil mesalazina je vezanega na beljakovine v plazmi. Nizke koncentracije mesalazina in N-acetil mesalazina so zaznali v mleku pri ljudeh. Kliničnega pomena tega niso ugotovili.

#### Izločanje

Razpolovni čas izločanja mesalazina se giblje od 9 ur (enkraten odmerek) do 11 ur (stanje dinamičnega ravnovesja).

Izločanje mesalazina poteka predvsem z blatom in sečem v obliki mesalazina in njegovega N-acetiliranega presnovka.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Poleg podatkov, ki so že vključeni v druga poglavja tega Povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni drugih pomembnih dodatnih predkliničnih podatkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro:

laktoza monohidrat  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
magnezijev stearat (E470b)  
smukec  
povidon

Obloga:

kopolimer (metakrilna kislina in metilmetakrilat, 1:2)  
smukec  
dibutilftalat  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
makrogol 6000

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

*Asacol 400 mg gastrorezistentne tablete:*

- pretisni omot (Al/PVC folija), škatla s 100 gastrorezistentnimi tabletami (10 pretisnih omotov po 10 tablet).

*Asacol 800 mg gastrorezistentne tablete:*

- pretisni omot (Al/PVC folija), škatla s 50 gastrorezistentnimi tabletami (5 pretisnih omotov po 10 tablet);

- pretisni omot (Al/PVC folija), škatla s 60 gastrorezistentnimi tabletami (6 pretisnih omotov po 10 tablet).

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/04/00214/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 30.4.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 6.11.2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19.01.2021