

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Asacol, 500 mg rektaalsuposiidid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga rektaalsuposiit sisaldab 500 mg mesalasiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Rektaalsuposiit.

Hallikaspruuni värvi torpeedokujulised suposiidid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haavandilise proktiidi ägenemise ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Tavaline annus täiskasvanutele on 500 mg (1 suposiit) kolm korda ööpäevas, soovitatavalt pärast defekatsiooni.

Eakad

Tavalist annust võib kasutada kui ei esine rasket maksa- või neerupuudulikkust, vt lõik 4.3 ja 4.4. Eakatel ei ole uuringuid läbi viidud.

Lapsed

Lastel on kasutamise kogemus vähene ja andmed toime kohta on piiratud.

Manustamisviis: rektaalne

Suposiidid on mõeldud rektaalseks kasutamiseks, neid ei tohi alla neelata. Kui üks või mitu annust on jäänud kasutamata, tuleb järgmine annus kasutada tavalisel ajal.

Raske ja generaliseerunud haigusvormi korral ning aeglasel reageerimisel ainult suukaudsele ravile võib suposiide kasutada kombinatsioonis Asacol tablettidega.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev ülitundlikkus salitsülaatide suhtes.

Raske maksapuudulikkus.

Raske neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsioon alla 30 ml/min/1,73 m²).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerupuudulikkus

Vastavalt raviarsti ettekirjutusele tuleks enne ravi alustamist ja ravi ajal teha uriinianalüüse (testribad). Ettevaatlik tuleb olla patsientidega kellel on tõusnud seerumi kreatiniini tase või esineb proteiinuuria. Kui neerutalitlus ravi ajal halveneb, tuleks mõelda mesalasiinist tingitud nefrotoksilisusele. On soovitatav, et kõik patsiendid, kes alustavad Asacol-ravi teaksid enne ravi algust ja ravi ajal oma neerutalitluse väärtusi. Reeglipäraselt toimuvad kontrollid 14 päeva pärast ravi alustamist ja iga 4 nädala järel järgmised 12 nädalat.

Sagedane neerufunktsiooni kontrollimine pärast Asacol-ravi alustamist aitab avastada harva esinevat ägedat neerureaktsiooni. Kui ägedat neerureaktsiooni ei esine, võib kontrollperioodi vahemikku pikendada 3-kuuni ja seejärel ühe korrani aastas pärast 5. aastat. Kui esineb neerupuudulikkusele viitavaid laboratoorseid või kliinilisi nähte, tuleb neid teste teostada koheselt. Neerupuudulikkusele viitavate sümptomite või haigusnähtude ilmnemisel tuleb ravi Asacol-iga otsekohe katkestada ning patsiendid peavad koheselt pöörduma arsti poole.

Kopsukahjustus

Kopsukahjustusega patsiente, eriti astma esinemise korral on vajalik eriti hoolikalt jälgida ravi ajal Asacol-iga.

Kõrvaltoimed sulfasalasiini suhtes

Patsiente, kellel on teada kõrvaltoimete esinemine ravimite suhtes, mis sisaldavad sulfasalasiini, tuleb ravida hoolika arstliku järelvalve all. Mesalasiini akuutse talumatuse sümptomite, nt kõhukrambid, äge kõhuvalu, palavik, tugev peavalu või lööve ilmnemisel tuleb ravi otsekohe katkestada.

Vere düskraasia

Väga harvadel juhtudel on täheldatud rasket vere düskraasiat. Vere düskraasiale viitavate sümptomite või haigusnähtude ilmnemisel, nt ebaselge põhjusega veritsused, hematoom, purpura, aneemia, püsiv palavik või kurguvalu või nende kahtluse korral tuleb Asacol-ravi otsekohe katkestada ning patsiendid peavad koheselt pöörduma arsti poole. Enne Asacol-ravi alustamist ja ravi ajal tuleb teha vereanalüüse (koos vere vormelementide valemiga). Reeglipäraselt toimuvad kontrollid 14 päeva pärast ravi alustamist, siis 2...3 korda soovitatavalt iga 4 nädala järel. Kui näidud on normipärased, peaks kontrolltesti läbi viima iga 3 kuu järel. Kui esinevad sümptomid, tuleb testid läbi viia koheselt.

Maksapuudulikkus

Mesalasiini kasutanud patsientidel on teatatud maksa ensüümide aktiivsuse tõusust. Maksapuudulikkusega patsientidele tuleb Asacol-i-i kasutada ettevaatusega. Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb teha vereanalüüse (maksatalitluse parameetrid nagu ALT ja AST). Reeglipäraselt toimuvad kontrollid 14 päeva pärast ravi alustamist, siis 2...3 korda soovitatavalt iga 4 nädala järel. Kui näidud on normipärased, peaks kontroll testi läbi viima iga 3 kuu järel. Kui esinevad sümptomid, tuleb testid läbi viia koheselt.

Südame ülitundlikkusreaktsioonid

Asacol-ravi ajal on harva teatatud mesalasiinist tingitud südame ülitundlikkusreaktsioonidest (müo- ja perikardiit). Kui kahtlustatakse mesalasiinist tingitud südame ülitundlikkust, ei tohi Asacol-i kasutada. Ettevaatusega tuleb Asacol-i kasutada patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud allergilise taustaga müo- või perikardiit.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand

Mao- või kaksteistsõrmikuvaahandi esinemise korral tuleb ravi alustada ettevaatusega.

Eakad

Eakatele patsientidele tuleb ravimit ordneerida ettevaatusega ja üksnes normaalse neeru- ja maksafunktsiooni või mittetõsise neeru- või maksapuudulikkuse korral, vt lõik 4.3.

Lapsed

Lastel on vähene kasutamise kogemus ja andmed toime kohta on piiratud

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoitmete uuringuid ei ole läbi viidud.

Piiratud andmete alusel vähendab mesalasiin varfariini antikoagulaatiivset toimet.

Patsientidel, keda ravitakse samaaegselt asatiopriini, 6-merkaptopuriini või tioguaaniiniga, tuleb arvestada võimalusega, et asatiopriin, 6-merkaptopuriin või tioguaaniin võivad tugevdada müelosupressiivset toimet. Selle tulemusel võib esineda eluohtlikke infektsioone. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni ja müelosupressiooni sümptomite suhtes. Nimetatud ravimite samaaegsel kasutamisel, eriti ravi alguses, tuleb regulaarselt (kord nädalas) kontrollida vererakkude arvu perifeerses veres, eelkõige leukotsüütide, trombotsüütide ja lümfotsüütide arvu, vt lõik 4.4. Kui valgete vereliblede näit on stabiilne ühe kuu jooksul, siis tuleb testida iga 4 nädala järel järgnevat 12 nädalat, peale mida on õigustatud 3-kuuline jälgimise intervall.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Asacol suposiidi kasutamise kohta rasedatel puuduvad piisavad andmed. Siiski on leitud piiratud arvul rasedustel (627) mesalasiinravi ajal negatiivseid toimeid rasedusele, lootele või vastündinul tervislikule seisundile. Hetkel ei ole preparaadi kasutamise kohta raseduse perioodil rohkem olulist epidemioloogilist infot.

Ühel juhul on täheldatud neerupuudulikkust vastündinul, kelle ema sai raseduse ajal pikaajalist ravi suure mesalasiini annusega (2-4 g ööpäevas, suukaudselt).

Loomkatsed suukaudse mesalasiini manustamisega ei ole näidanud otseseid või kaudseid negatiivseid mõjusid tiinusele, embrüonaalsele/fetaalsele arengule, sünnile või postnataalsele arengule. Asacol-i tuleks raseduse ajal kasutada ainult siis, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski.

Imetamine

N-atsetüül-5-aminosalitsüülhape ja väiksemas koguses mesalasiin erituvad rinnapiima. Antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Preparaadi kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal inimesel on liiga vähe kogemusi. Ülitundlikkusreaktsioone nagu kõhulahtisus ei saa imikul välistada. Seetõttu tuleks Asacol-i rinnaga toitmise ajal kasutada vaid siis, kui sellest saadav oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud. Kui imikul tekib kõhulahtisus, tuleks imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Ei ole täheldatud toimeid fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Asacol-il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusprofiili kokkuvõte

Asacol-i kliinilise uuringu andmebaas sisaldab 246 patsienti, keda raviti Asacol 500 mg suposiididega. Mesalasiini annus oli vahemikus 1,0 g/ööpäevas...1,5 g/ööpäevas ja ravi kestvus oli vahemikus neli nädalat kuni 12 kuud.

Mesalasiini suukaudse või kombineeritult suukaudse ja rektaalse kasutamise seoses on teatatud organspetsiifilistest ravimi kõrvaltoimetest, mis kahjustasid südant, kopse, maksa, neerusid, pankreast, nahka ja nahaaluskudesid seoses. Enamikku neist kõrvaltoimetest mida täheldati mesalasiini suukaudsel manustamisel, ei ole täheldatud Asacol 500 mg suposiitide monoterapia korral. Siiski ei saa välistada, et neid kõrvaltoimeid ei esine ainult mesalasiini rektaalsel kasutamisel.

Ravi tuleb koheselt peatada, kui ilmnevad ravimitalumatuse sümptomid, nt kõhukrambid, äge kõhuvalu, palavik, tugev peavalu ja lööve.

b) Kõrvaltoimete kokkuvõte

Allpool on ära toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud neljas topeltpimedas ja ühes avatud kliinilises uuringus, ja info spontaansetest teavitustest, kirjandusest ja EL Mesalasiini Ohutusprofiilist, 7. Aprill 2011. Mõnede kõrvaltoimete sagedust ei saa piiratud teavitusallika tõttu usaldusväärselt hinnata.

Sage: >1/100 kuni <1/10, aeg-ajalt >1/1000 kuni <1/100, harv >1/10 000 kuni <1/1000, väga harv <1/10 000

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: muutused vererakkude arvus (aplastiline aneemia, agranulotsütoos, pantsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia).

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkusreaktsioonid nagu näiteks allergiline nahalööve, ravimist tingitud palavik, erütematoosse luupuse sündroom, pankoliit.

Närvisüsteemi häired

Harv: peavalu, peapööritus.
Väga harv: perifeerne neuropaatia.

Südame häired

Harv: müokardiit, perikardiit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: allergilised ja fibrootilised kopsu reaktsioonid (kaasa arvatud düspnoe, köha, bronhospasm, alveoliit, pulmonaarne eosinofiilia, kopsu infiltratsioon, pneumoniit).

Seedetrakti häired

Harv: kõhuvalu, diarröa, meteorism, iiveldus, oksendamine.
Väga harv: äge pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: muutused maksa funktsiooni näitajates (transaminaaside ja kolestaasi näitajate tõus), hepatiit, kolestaatiline hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: alopeetsia.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: artralgia, müalgia.

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: neerutalitluse halvenemine, äge ja krooniline interstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: oligospermia (mööduv).

c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teatud hulk ülalmainitud kõrvaltoimeid on tõenäoliselt seotud pigem põletikulise soolehaiguse kui Asacol-i/mesalasiini ravimiga. See kehtib eriti seedetrakti kõrvaltoimete puhul.

Et vältida vere düskraasia teket, tuleb luuüdi kahjustusega patsiente ravi ajal eriti hoolikalt jälgida, vt lõik 4.4.

Manustamine koos immunosupressiivsete ravimitega, näiteks nagu asatiopriin, 6-merkaptopuriin või tioguaaniin, võib esile kutsuda eluohtlikke infektsioone, vt lõik 4.5.

d) Lapsed

Ohutusandmed Asacol suposiitide kasutamise kohta lastel on piiratud. Arvatakse, et lastel on võimalike kõrvaltoimete sihtorganid samad, mis täiskasvanutel (süda, kopsud, maks, neerud, pankreas, nahk ja nahaaluskoed).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise (kaasa arvatud tahtlik suitsiid suures annuses suukaudse mesalasiiniga) kohta on vähe andmeid ja need ei viita neeru- või maksa toksilisusele. Spetsiifilist antidooti mesalasiinile ei ole teada, üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: soolepõletike vastased ained, ATC kood: A07EC02

Toimemehhanism

Asacol sisaldab mesalasiini ehk 5-aminosalitsüülhapet, mille põletikuvastase toime mehhanism pole täiesti selge. On näidatud, et mesalasiin inhibeerib LTB₄-stimuleeritud intestinaalsete makrofaagide migratsiooni ja seega võib vähendada intestinaalset põletikku piirates makrofaagide migratsiooni põletiku alale. Proinflammatoorsete leukotrienide (LTB₄ ja 5-HETE) produktsioon sooleseina makrofaagides on pärssitud. Hiljuti on näidatud ka mesalasiini võimet aktiveerida PPAR- γ retseptoreid, mis avaldab vastupidist toimet rakutuuma poolt vahendatud soole põletikumehhanismide aktiveerumisele.

Farmakodünaamilised toimed

Katsetingimustes on mesalasiin pärssinud tsüklooksügenaasi ja seeläbi tromboksaan B₂ ja prostaglandiin E₂ vabanemist, ent antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Mesalasiin pärssib trombotsüüte aktiveeriva faktori (PAF) moodustumist. Mesalasiin on ka antioksidant: on näidatud, et ta vähendab reaktiivsete hapnikuosakeste moodustumist ja seob vabu radikaale. Haavandilise koliidi puhul on käärsoole vähi tekkerisk pisut kõrgeenenud. Mesalasiini toime jälgimine eksperimentaalsetes uuringutes ja biopsia tulemustes kinnitab, et mesalasiin ennetab koliidist põhjustatud käärsoole vähi teket põletikust sõltuva ja põletikust mittesõltuva signaali ülekandete pärssimise kaudu, mis on seotud koliidist põhjustatud käärsoole vähi arenguga. Samas meta-analüüsi andmetest, mis on saadud nii remissiooni kui ägenemisega patsientidelt, ei selgu mesalasiini kasutamisega seotud kasu või risk haavandilise koliidi vähi tekkes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kerge ja mõõduka proktiidi ja rektosigmoidiidi säilitusravi induktsioon

Kerge ja mõõduka proktiidi säilitusravi

Asacol 500 mg suposiitide kliinilist toimet hinnati ühes võrdlevas biosaadavuse uuringus, ühes väikse ulatusega talutavuse uuringus ja neljas topeltpimedas kliinilises uuringus. Biosaadavuse uuring näitas

sarnast imendumist võrdluses teise mesalasiini sisaldava supsoiidiga. Taluvuse ja kliinilisest uuringust saadud andmed kinnitavad ravimi ohutust ja efektiivsust. Kliinilise toime andmed näitasid statistiliselt olulist paranemist haiguse kliinilistes, sigmoidoskoopilistes ja histoloogilistes näitajates.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ainult väike osa suposiitides sisalduvast mesalasiinist imendub ja on olemas süsteemses vereringes. Mesalasiini toimemehhanism on enam lokaalne kui süsteemne. Pärast Asacol 500 mg suposiidi ühekordset manustamist tervetele vabatahtlikele oli mesalasiini keskmine C_{max} 211 ng/ml ja t_{max} 2 tundi ning N-atsetüül-mesalasiini keskmine C_{max} 443 ng/ml ja t_{max} 3 tundi. Umbes 43% imendunud mesalasiinist ja umbes 78% N-atsetüül mesalasiinist seondub plasmavalkudega.

Jaotumine

Inimese rinnapiimas on mesalasiini ja tema N-atsetüül metaboliiti leitud väikeses kontsentratsioonis. Selle kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud.

Biotransformatsioon

Mesalasiin metaboliseerub nii soole limaskestas kui ka maksas inaktiivseks metaboliidiks N-atsetüül-mesalasiiniks.

Eritumine

Enamus mesalasiinist eritub mesalasiini ja selle N-atsetüül metaboliidi kujul väljaheite ja uriiniga. Mesalasiini ja selle peamise metaboliidi N-atsetüül-mesalasiini bioloogiliseks poolväärtusajaks Asacol 500 mg suposiidi manustamisejärgselt tervetele vabatahtlikele on hinnatud vastavalt 4,97 tundi ja 8,32 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Spetsiaalseid uuringuid ei ole läbi viidud.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Spetsiaalseid uuringuid ei ole läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistest uuringutest ei ole ilmnenud muid ohutusandmeid, kui on juba kirjeldatud eelolevas ravimi omaduste kokkuvõtte alalõikudes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tahke rasv.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 suposiiti PVC/polüetüleenist fooliumribades ja välispakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
SE-167 51 Bromma
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

452704

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014