

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

5-ASA<sup>®</sup>, 250 mg, gastrozistentne tablete

INN: mesalazin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna gastrozistentna tableta sadrži 250 mg mesalazina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum-karbonat, bezvodni.

Jedna gastrozistentna tableta sadrži 2,1 mmol (48 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Gastrozistentna tableta.

Okrugle, bikonveksne, obložene tablete, smeđežute boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek 5-ASA, 250 mg se primenjuje kod lakših i umerenih oblika ulceroznog kolitisa – u terapiji aktivne bolesti (indukcija remisije) i za održavanje remisije, kao i za održavanje hirurškim putem postignute remisije Kronove bolesti.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### **Doziranje**

##### ***Odrasli***

*Ulcerozni kolitis*

##### **Indukcija remisije**

Kada su prisutni simptomi akutne inflamacije, treba uzeti 2 tablete leka 5-ASA ujutru, popodne i uveče, osim ukoliko nije drugačije propisano. U težim slučajevima, doziranje se može udvostručiti. (Uopšteno, akutna epizoda traje 8 - 12 nedelja. Terapija velikim dozama mesalazina ne treba da traje duže.)

##### **Održavanje remisije**

Za održavanje remisije kako bi se sprečio recidiv, 2 tablete leka 5-ASA treba uzeti ujutru, popodne i uveče.

##### ***Kronova bolest***

##### **Održavanje hirurškim putem postignute remisije**

Za održavanje remisije kako bi se sprečio recidiv, 4 tablete leka 5-ASA treba uzeti ujutru, popodne i uveče.

##### ***Stariji pacijenti***

Nije potrebno prilagođavanje doze.

***Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre:*** videti odeljak 4.4.

##### ***Pedijatrijska populacija***

Postoje ograničeni podaci o dejstvu mesalazina kod dece (uzrasta 6 - 18 godina).

## ***Deca uzrasta 6 godina i starija***

### *Ulcerozni kolitis*

#### Indukcija remisije

Prema individualnim potrebama pacijenta, terapiju treba započeti sa dozom 30-50 mg/kg/dan, u podeljenim dozama. Maksimalna doza je 75 mg/kg/dan, u podeljenim dozama. Ukupna doza ne sme biti veća od maksimalne doze za odrasle.

#### Održavanje remisije

Prema individualnim potrebama pacijenta, 15-30 mg/kg/dan, u podeljenim dozama. Ukupna doza ne sme biti veća od maksimalne doze za odrasle.

### *Kronova bolest*

#### Održavanje hirurškim putem postignute remisije

Prema individualnim potrebama pacijenta, 15-30 mg/kg/dan, u podeljenim dozama. Ukupna doza ne sme biti veća od 2 g/dan.

Opšta preporuka je da se polovina doze za odrasle može dati deci do 40 kg telesne mase, a cela doza za odrasle deci težoj od 40 kg.

### **Način primene**

5-ASA je namenjen za oralnu upotrebu. 5-ASA, gastrorezistentne tablete treba uzimati cele, bez žvakanja, sa dovoljno tečnosti 1 sat pre obroka ujutro, popodne i uveče.

### **4.3. Kontraindikacije**

Lek 5-ASA je kontraindikovano u slučaju:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu, salicilate ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- teškog oštećenja funkcije jetre ili bubrega.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Analize krvi (diferencijalna krvna slika, funkcionalni parametri jetre kao što su ALT ili AST, vrednost kreatinina u serumu) i pregled urina (test trake/sediment) treba uraditi pre i u toku terapije kada je to potrebno, prema proceni ordinirajućeg lekara. Kao smernica, preporučuje se da se kontrola uradi 14 dana od početka terapije, a zatim dodatno dva do tri puta u intervalima od 4 nedelje.

Ukoliko su nalazi normalni, testove treba raditi svaka 3 meseca. Ukoliko se pojave dodatni simptomi, ove testove treba odmah sprovesti.

Potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Lek 5-ASA, 250 mg, gastrorezistentne tablete ne smeju koristiti pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega. Ukoliko dođe do pogoršanja funkcije bubrega za vreme terapije, treba uzeti u obzir nefrotoksičnost izazvanu mesalazinom.

Kod pacijenata sa respiratornim poremećajima, naročito kod astme, potrebno je posebno pažljivo praćenje tokom terapije lekom 5-ASA.

Kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na lekove koji sadrže sulfasalazin, terapija lekom 5-ASA se može započeti samo pod pažljivim lekarskim nadzorom. Ako se pojave znaci akutne intolerancije kao što su

npr. grčevi u abdomenu, akutni abdominalni bol, groznica, jaka glavobolja i osip po koži, terapija se mora odmah prekinuti.

Jedna gastrozistentna tableta leka 5-ASA sadrži 2,1 mmol (48 mg) natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena specifična ispitivanja interakcija.

Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji azatioprinom, 6-merkaptopurinom ili tiogvaninom, treba imati u vidu moguće pojačavanje mijelosupresivnog dejstva azatioprina, 6-merkaptopurina ili tiogvanina.

Postoje slabi dokazi da mesalazin može da smanji antikoagulantno dejstvo varfarina.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi 5-ASA, gastrozistentnih tableta kod trudnica. Međutim, kod ograničenog broja trudnica lečenih mesalazinom nisu primećena neželjena dejstva na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Za sada nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Prijavljen je jedan izolovani slučaj bubrežne insuficijencije kod novorođenčeta kada je majka, u toku trudnoće, dugotrajno primala velike doze mesalazina (2-4 g/dan, oralno).

Studije na životinjama sa oralnom primenom mesalazina nisu pokazale nikakva direktna ili indirektna neželjena dejstva na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, rođenje ili postnatalni razvoj.

Lek 5-ASA treba primenjivati u trudnoći samo ukoliko potencijalna korist prevazilazi mogući rizik.

##### Dojenje

N-acetil-5-aminosalicilna kiselina i u manjoj meri mesalazin se izlučuju u majčino mleko. Dosadašnja iskustva sa primenom mesalazina u periodu dojenja su ograničena. Reakcije preosetljivosti kod odojčeta kao što je dijareja se ne mogu isključiti. Stoga, lek 5-ASA treba koristiti u periodu dojenja samo kada potencijalna korist prevazilazi mogući rizik. Ukoliko se kod odojčeta javi dijareja, dojenje treba prekinuti.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek 5-ASA nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Klasa sistema organa	Učestalost prema MedDRA konvenciji			
	Česta (≥1/100 do < 1/10)	Povremena (≥1/1000 do < 1/100)	Retka (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retka (<1/10000)
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Promene krvne slike (aplasična anemija, agranulocitoza pancitopenija, neutropenija, leukopenija,

				trombocitopenija)
Poremećaji imunskog sistema				Reakcije preosetljivosti kao što su alergijski egzantem, medikamentozna groznica, <i>lupus erythematosus</i> sindrom, pankolitis
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja		Vrtoglavica	Periferna neuropatija
Kardiološki poremećaji			Miokarditis, perikarditis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				Alergijske i fibrotične reakcije pluća (uključujući dispneu, kašalj, bronhospazam, alveolitis, plućnu eozinofiliju, infiltraciju pluća, pneumonitis)
Gastrointestinalni poremećaji		Abdominalni bol, dijareja, dispepsija, flatulencija, mučnina, povraćanje, akutni pankreatitis		
Hepatobilijarni poremećaji			Holestatski hepatitis	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Fotosenzitivnost	Alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Artralgija	Mijalgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Oštećenje bubrežne funkcije, uključujući akutni i hronični intersticijalni nefritis i bubrežnu insuficijenciju
Poremećaji reproduktivnog sistema				Oligospermija (reverzibilna)
Opšti poremećaji			Astenija, zamor	
Ispitivanja		Promene parametara funkcije jetre (povećanje vrednosti transaminaza i holeostatskih parametara),		

		promene enzima pankreasa (povećane vrednosti lipaze i amilaze), povećanje broja eozinofila		
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

#### Fotosenzitivnost

Teže reakcije prijavljene su kod pacijenata sa postojećim kožnim bolestima kao što su atopijski dermatitis i atopijski ekcem.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Retki su podaci o predoziranju (npr. primena velikih oralnih doza mesalazina u nameri izvršenja samoubistva), koji ne ukazuju na renalnu ili hepatičnu toksičnost. Ne postoji specifični antidot i terapija koja se sprovodi je simptomatska i suportivna.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** intestinalni antiinflamatorni lekovi

**ATC kod:** A07EC02

Mehanizam antiinflamatornog delovanja nije poznat. Rezultati *in vitro* studija pokazuju da inhibicija lipoksigenaze može imati ulogu u tome.

Takođe su pokazani efekti mesalazina na koncentracije prostaglandina u intestinalnoj mukozi. Mesalazin (5-aminosalicilna kiselina/5-ASA) može, takođe, da deluje kao „sakupljač” slobodnih radikala koji potiču od reaktivnih kiseoničnih jedinjenja.

Primenjen oralno, mesalazin uglavnom deluje lokalno iz intestinalnog lumena na intestinalnu mukožu i submukozno tkivo. Stoga je važno da mesalazin bude dostupan u područjima inflamacije. Sistemska bioraspoloživost/koncentracije mesalazina u plazmi nisu relevantne za terapijsku efikasnost leka, ali

predstavljaju faktor bezbednosti leka. Da bi se ovo obezbedilo, 5-ASA tablete su obložene oblogom Eudragit L, zbog čega su gastrozistentne i oslobađaju mesalazin u zavisnosti od pH vrednosti.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Opšte karakteristike mesalazina

#### *Resorpcija*

Resorpcija mesalazina je najveća u proksimalnim delovima creva, a najmanja u distalnim delovima creva.

#### *Biotransformacija*

Mesalazin se metaboliše presistemski i u intestinalnoj mukozii i u jetri, do farmakološki inaktivnog metabolita, N-acetil-5-aminosalicilne kiseline (N-Ac-5-ASA). Čini se da je acetilacija nezavisna od acetilacijskog fenotipa pacijenta. U izvesnoj meri mesalazin se, takođe, acetiluje delovanjem bakterija u kolonu. Vezivanje mesalazina i N-Ac-5-ASA za proteine iznosi 43%, odnosno 78%.

#### *Eliminacija*

Mesalazin i njegov metabolit N-Ac-5-ASA se eliminišu fecesom (najveći deo), putem bubrega (količina varira između 20% i 50%, u zavisnosti od načina primene, farmaceutskog oblika i načina oslobađanja mesalazina) i putem žuči (najmanji deo). Putem bubrega se uglavnom izlučuje N-Ac-5-ASA.

Oko 1% ukupne oralno primenjene doze mesalazina se izlučuje u majčino mleko, uglavnom kao N-Ac-5-ASA.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti, karcinogenosti (pacovi) i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Bubrežna toksičnost (renalna papilarna nekroza i oštećenje epitela proksimalnih izuvijanih tubula ili celog nefrona) primećena je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza sa velikim oralnim dozama mesalazina. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Sastav jezgra tablete:

natrijum-karbonat, bezvodni;  
glicin;  
povidon K 30;  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
celuloza, mikrokristalna;  
kalcijum-stearat.

#### Obloga:

hipromeloza;  
Eudragit L 100;  
Eudragit S 100;  
talk;  
titan-dioksid (E 171, C.I.77891);  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172, C.I.77492);  
makrogol 6000;  
trietilcitrat.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PE/PVDC-Aluminijumski blister sa 10 gastorozistentnih tableta. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 blistera sa po 10 gastorozistentnih tableta i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

SLAVIAMED DOO BEOGRAD  
Bulevar oslobođenja 97, Beograd - Voždovac

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj obnove dozvole: 515-01-01755-19-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 19.10.1993.  
Datum obnove dozvole: 05.02.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2020.