

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Asacol[®], 400 mg, gastrozistentne tablete

INN: mesalazin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna tableta sadrži 400 mg mesalazina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 76,4 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentne tablete.

Izgled tableta: duguljaste, film tablete, crvenkaste do smeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Asacol je indikovano kod odraslih, dece starije od 6 godina i adolescenata:

- u terapiji blagog do umerenog akutnog ulceroznog kolitisa. Za održavanje remisije ulceroznog kolitisa.
- za održavanje hirurškim putem postignute remisije Kronove bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Ulcerozni kolitis

2,4 g (6 tableta) dnevno, u podeljenim dozama. Ako je potrebno, dnevna doza se može povećati na 4,8 g (12 tableta) dnevno.

Doziranje se može prilagoditi u skladu sa odgovorom pacijenta na terapiju.

Održavanje remisije

1,2 do 2,4 g (3 do 6 tableta) dnevno, jednom dnevno ili u podeljenim dozama.

Kronova bolest

Održavanje remisije

2,4 g (6 tableta) dnevno, jednom dnevno ili u podeljenim dozama.

Stariji pacijenti

Doziranje je isto kao kod odraslih pacijenata osim ako postoji teško oštećenje funkcije jetre ili bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.4). Nisu sprovedene kliničke studije na starijim pacijentima.

Pedijatrijska populacija

Postoje samo ograničeni podaci o efektima ovog leka kod dece (uzrasta od 6-18 godina).

Deca uzrasta 6 godina i starija

- Aktivna bolest: Odrediti individualno, započinjući sa 30-50 mg/kg/dan, u podeljenim dozama. Maksimalna doza: 75 mg/kg/dan, u podeljenim dozama. Ukupna doza ne sme da premaši 4 g/dan.
- terapija održavanja: Odrediti individualno, započinjući sa 15-30 mg/kg/dan, u podeljenim dozama. Ukupna doza ne sme da premaši 2 g/dan.

Način primene

Za oralnu primenu.

Tablete treba progutati cele sa dovoljnom količinom vode, pre uzimanja hrane. Tablete se ne smeju žvakati, lomiti ili mrviti pre gutanja.

Ako pacijent propusti jednu ili više doza, sledeću dozu treba da uzme prema prethodno utvrđenom rasporedu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na mesalazin ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka Asacol (videti odeljak 6.1)
- Preosetljivost na salicilate
- Teško oštećenje funkcije bubrega (GFR <30 mL/min/1,73 m²)
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Deca mlađa od 2 godine.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Analiza krvi (diferencijalna krvna slika, funkcionalni parametri jetre kao što su ALT i AST; kreatinin u serumu) i analizu urina (pomoću kontrolne tračice) treba raditi pre i tokom terapije, na osnovu procene lekara. Kao smernica, preporučuje se da se naredne analize vrše 14 dana nakon započinjanja terapije i zatim na svake 4 nedelje tokom narednih 12 nedelja. Ako su nalazi normalni, analize treba raditi na svaka tri meseca. Ako se jave dodatni znaci, potrebno je odmah uraditi ove analize.

Oštećenje bubrega

Ne preporučuje se primena leka Asacol kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Potreban je oprez kada se ovaj lek primenjuje kod pacijenata sa povećanom koncentracijom uree u krvi ili proteinurijom. Kod pacijenata kod kojih se javi insuficijencija bubrega tokom terapije lekom Asacol, treba posumnjati na nefrotoksičnost indukovanu mesalazinom.

Terapiju lekom Asacol treba odmah prekinuti ako postoje dokazi o oštećenju bubrega, a pacijenti treba hitno da zatraži medicinsku pomoć.

Krvne diskrazije

Ozbiljna krvna diskrazija je prijavljena kao veoma retka neželjena reakcija. Terapiju lekom Asacol treba odmah prekinuti ako se sumnja ili postoje dokazi krvne diskrazije, kao što su neobjašnjivo krvarenje, hematom, purpura, anemija, perzistentna groznica, ili bol u grlu. Pacijenti treba odmah da zatraže pomoć lekara.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata koji su uzimali preparate koji sadrže mesalazin prijavljeno je povećanje koncentracije enzima jetre u krvi. Potreban je oprez kada se Asacol primenjuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Kardiološke reakcije preosetljivosti

Kardiološke reakcije preosetljivosti indukovane mesalazinom (miokarditis i perikarditis) prijavljene su retko tokom terapije lekom Asacol. Ukoliko je kod pacijenta prethodno došlo do kardiološke reakcije

preosetljivosti usled primene mesalazina, Asacol se ne sme ponovo uvoditi u terapiju. Potreban je oprez kod pacijenata koji su ranije imali alergijski miokarditis i perikarditis, bez obzira na njegov uzrok.

Plućne bolesti

Pacijente sa plućnim bolestima, naročito astmom, treba veoma pažljivo pratiti tokom terapije lekom Asacol.

Neželjene reakcije na sulfasalazin

Kod pacijenata kod kojih u istoriji bolesti postoje neželjene reakcije na sulfasalazin, terapija se sme započeti samo pod strogim medicinskim nadzorom. Terapiju treba odmah prekinuti ukoliko se jave akutni simptomi intolerancije, kao što su grčevi i akutan bol u abdomenu, groznica, teška glavobolja i osip.

Gastrični i duodenalni ulkusi

U slučaju postojanja gastričnog ili duodenalnog ulkusa, terapiju treba započeti sa oprezom, na osnovu teoretskih saznanja.

Tablete u stolici

Prijavljen je određen broj slučajeva pojave celih tableta u stolici. Ponekad, ono što izgleda kao cela tableta može u stvari biti samo prazna školjka odnosno omotač tablete. Ukoliko se tablete često pojavljuju u stolici, pacijent treba da se posavetuje sa lekarom.

Netolerancija na ugljene hidrate

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Stariji pacijenti

Primenu leka Asacol kod starijih pacijenata treba sprovoditi sa oprezom a lek treba propisivati samo pacijentima sa očuvanom funkcijom ili sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre i bubrega, videti odeljak 3.

Deca

Postoje samo ograničeni podaci o efektima ovog leka kod dece (uzrasta od 6-18 godina), videti odeljak 4.2.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija.

Postoje slabi dokazi da mesalazin može dovesti do smanjenja antikoagulantnog efekta varfarina.

Kod pacijenata koji istovremeno dobijaju azatioprin ili 6-merkaptopurin ili tiogvanin, i mesalazin, treba imati u vidu da može doći do porasta mijelosupresivnih efekata azatioprina ili 6-merkaptopurina ili tiogvanina. Kao posledica toga, može se javiti životno-ugrožavajuća infekcija. Kod pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu znakova infekcije i mijelosupresije. Hematološke parametre, kao što je broj leukocita, trombocita i limfocita, treba redovno pratiti (jednom nedeljno), naročito na početku primene ove kombinovane terapije (videti odeljak 4.4). Ako je broj leukocita stabilan nakon 1 meseca, čini se da je opravdano raditi testove na svake 4 nedelje tokom narednih 12 nedelja, a nakon toga praćenje na 3 meseca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primeni leka Asacol kod trudnica. Međutim, podaci od ograničenog broja trudnica koje su bile izložene mesalazinu ne ukazuju na neželjena dejstva na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorodenčeta. Do danas nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci.

Prijavljen je pojedinačan slučaj renalne insuficijencije kod novorođenčeta, nakon dugotrajne primene visokih doza mesalazina (2-4g oralno) tokom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama u kojima je mesalazin primenjivan oralno, ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Asacol treba primenjivati tokom trudnoće samo kada se proceni da potencijalna korist prevazilazi moguće rizike.

Dojenje

N-acetil -5-aminosalicilna kiselina i u manjem stepenu mesalazin se izlučuju u humano mleko. Klinički značaj ovog nalaza nije utvrđen. Iskustvo primene leka Asacol tokom perioda dojenja je ograničeno.

Reakcije preosetljivosti kod odojčadi, kao što je dijareja, ne mogu biti isključene. Zbog toga Asacol treba koristiti tokom dojenja samo kada se proceni da potencijalna korist prevazilazi moguće rizike. Ukoliko se kod odojčeta javi dijareja treba prekinuti dojenje.

Plodnost

Nisu uočeni efekti na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Asacol nema ili ima neznatan uticaja na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a) Sažeti prikaz bezbednosnog profila

Prijavljene su neželjene reakcije vezane za specifične organe kao što su srce, pluća, jetra, bubrezi, pankreas, koža i potkožno tkivo.

Terapiju treba odmah prekinuti ako se jave akutni simptomi intolerancije kao što su grčevi u stomaku, akutni abdominalni bol, groznica, teška glavobolja i osip.

b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli ispod su navedene neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama kod pacijenata lečenih mesalazinom.

Procena neželjenih dejstava je zasnovana na sledećim podacima o učestalosti:

Veoma česta ($\geq 1/10$)

Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retka ($< 1/10000$)

Nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nije poznata
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Eozinofilija (kao deo alergijske reakcije)		Poremećaj u broju ćelija krvi (aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija)	

Poremećaji imunskog sistema				Reakcije preosetljivosti kao što su: alergijski egzantem, groznica izazvana lekom, sindrom <i>lupus eritematosus</i> , pankolitis	
Poremećaji nervnog sistema		Parestezija	Glavobolja, vrtoglavica	Periferna neuropatija	
Kardiološki poremećaji			Miokarditis, perikarditis		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				Alergijske i fibrozne promene na plućima (uključujući dispneju, kašalj, bronhospazam, alveolitis, plućnu eozinofiliju, infiltraciju pluća, pneumonitis), intersticijalna pneumonija, eozinofilna pneumonija, poremećaji na plućima	Pleuritis
Gastrointestinalni poremećaji	Dispepsija		Abdominalni bol, dijareja, flatulencija, mučnina, povraćanje	Akutni pankreatitis	
Hepatobilijarni poremećaji				Promene parametara funkcije jetre (porast transaminaza i parametara holestaze), hepatitis i holestatski hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Urtikarija, svrab		Alopecija	

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				Mijalgija, artralgija	Sindrom sličan lupusu sa perikarditisom i pleuroperikarditisom kao najznačajnijim simptomima, kao i osip i artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Oštećenje bubrežne funkcije, uključujući akutni i hronični intersticijalni nefritis i insuficijenciju bubrega, nefrotski sindrom, bubrežna insuficijencija koja može biti reverzibilna nakon povlačenja leka iz terapije	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Oligospermija (reverzibilna)	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Groznica, bol u grudima			Intolerancija na mesalazin sa porastom C-reaktivnog proteina i/ili sa pogoršanjem simptoma osnovne bolesti
Ispitivanja					Porast kreatinina u krvi, smanjenje telesne mase, smanjenje klirensa kreatinina, porast amilaza, porast sedimentacije eritrocita, porast lipaza, porast BUN (<i>blood urea nitrogen</i>).

c) Opis pojedinih neželjenih reakcija

Izvestan, nepoznat broj gore pomenutih neželjenih dejstava verovatno je uslovljen već postojećim inflamatornim oboljenjem creva pre nego terapijom lekom Asacol/mesalazin. Ovo se posebno odnosi na gastrointestinalna neželjena dejstva, artralgiiju i alopeciju.

Da bi se izbegle krvne diskrazije koje su posledica razvoja depresije kostne srži, pacijente treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).

Pri istovremenoj primeni mesalazina sa mijelosupresivnim lekovima kao što su azatioprin ili 6-merkaptopurin ili tiogvanin može se javiti životno-ugrožavajuća infekcija (videti odeljak 4.5).

d) Pedijatrijska populacija

Postoji ograničeno iskustvo bezbednosti primene mesalazina kod pedijatrijskih pacijenata. Očekuje se da su ciljni organi mogućih neželjenih reakcija kod pedijatrijske populacije isti kao kod odraslih (srce, pluća, jetra, bubrezi, pankreas, koža i potkožno tkivo).

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) 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju su retki (npr. pokušaj samoubistva sa visokim oralnim dozama mesalazina) i ne ukazuju na nefrotoksičnost ili hepatotoksičnost. Nema specifičnog antidota kod predoziranja mesalazinom, a terapija je simptomatska i supurativna.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Intestinalni antiinflamatorni lekovi. Aminosalicilna kiselina i slični preparati

ATC šifra: A07EC02

Mehanizam delovanja

Asacol gastrorezistentne tablete sadrže mesalazin (takođe poznata i kao 5-aminosalicilnu kiselinu), koja deluje antiinflamatorno, mehanizmom koji još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Mesalazin inhibira migraciju intestinalnih makrofaga, koja je stimulisana sa LTB4 do delova zahvaćenih inflamacijom i time smanjuje intestinalnu inflamaciju ograničavajući migraciju makrofaga do inflamiranih oblasti. Inhibirana je produkcija proinflamatornih leukotriena (LTB4 i 5-HEE) u makrofagima zida creva. Pokazano je da mesalazin aktivira PPAR- γ receptore koji neutrališu aktivaciju intestinalnog inflamatornog odgovora u jedru.

Farmakodinamski efekti

U uslovima ispitivanja mesalazin je inhibirao ciklooksigenazu i na taj način i oslobađanje tromboksana B2 i prostaglandina E2, ali klinički značaj ovog efekta još uvek nije jasan. Mesalazin inhibira stvaranje faktora aktivacije trombocita (PAF). Mesalazin je takođe i antioksidans; pokazano je da smanjuje stvaranje reaktivnih kiseoničnih jedinjenja i deluje kao sakupljač slobodnih radikala.

Klinička efikasnost i bezbednost

Blagi do umereni akutni ulcerozni kolitis

Ova indikacija je ispitivana u dvostruko slepoj, randomizovanoj studiji sa 229 pacijenata. U celokupnoj analizi (n= 225), smanjenja UC-DAI (engl. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*) izračunata između započinjanja i završetka terapije nakon 8 nedelja lečenja bila su 1,5 u grupi koja je dobijala 2,4 g/dan mesalazina, 2,9 u grupi koja je dobijala 3,6 g/dan mesalazina, 1,3 u grupi koja je dobijala 2,25 g/dan aktivnog komparatora i 0,3 u grupi koja je dobijala placebo. Terapija sa 3,6 g/dan mesalazina bila je superiorna u odnosu na 2,25 g/dan aktivnog komparatora (p=0,003). Nisu uočene značajne razlike u bezbednosnom profilu u svim terapijskim grupama.

Održavanje remisije ulceroznog kolitisa

Efikasnost mesalazina od 400 mg je ispitivana u dvostruko slepoj, randomizovanoj, placebo kontroliranoj studiji koja je uključivala 264 pacijenta. Terapijski uspeh u dve grupe koje su dobijale mesalazin (0,8 g/dan i 1,6 g/dan) upoređivan je pomoću endoksovske procene nakon 6 meseci sa placebo grupom korišćenjem *Fischer exact* testa. U ITT (engl. *intention-to-treat*) analizi svih pacijenata, 42 od 87 pacijenata (48,3%) u placebo grupi imalo je terapijski uspeh u poređenju sa 57 od 90 pacijenata (63,3% [CI, 52,8% do 73,8] u grupi koja je dobijala 0,8 g/dan (p=0,050) i 61 od 87 pacijenata (70,1% [CI, 59,9% do 80,3%]) u grupi koja je dobijala 1,6 g/dan (p=0,005). Gastrozistentne tablete mesalazina od 400 mg bile su bezbedne i efikasne u održavanju remisije ulceroznog kolitisa.

Održavanje hirurškim putem postignute remisije Kronove bolesti

Jedna otvorena studija u 15 kolaborativnih centara uključila je 110 pacijenata sa Kronovom bolešću kod kojih je izvršena prva intestinalna resekcija, od kojih je 47 procenjenih pacijenata bilo lečeno mesalazinom (gastrozistentne tablete 2,4 g/dan), a oni su bili upoređivani sa 48 pacijenata koji nisu dobijali nikakvu terapiju. Kumulativna proporcija relapsa bolesti nakon 6, 12 i 24 meseca bila je značajno manja u grupi koja je dobijala mesalazin nego u grupi koja nije dobijala terapiju (p=0,002). Nakon 24 meseca kumulativna proporcija endoskopski utvrđenog relapsa bila je 0,52 (± 0,12) (±S.E.M) odnosno 0,85 (± 0,07). Kumulativna proporcija teških relapsa bila je takođe značajno manja u grupi koja je dobijala mesalazin 0,17 (±0,09) vs. 0,38 (±0,09); p=0,021. Rezultati studije ukazuju da su tablete mesalazina bezbedne i da odlažu ponovnu pojavu, kao i da smanjuju težinu bolesti u periodu od 2 godine.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Asacol gastrozistentne tablete su obložene polimerom koji reaguje na pH i omogućava da se mesalazin oslobodi iz tablete samo kada je u crevu pH>7, što je slučaj u terminalnom ileumu i kolonu, koji i jesu glavna mesta inflamacije u inflamatornoj bolesti creva. Nakon bilo kakvog inicijalnog oštećenja omotača, mesalazin će nastaviti da se oslobađa nezavisno od pH vrednosti. Asacol tablete su formulisane tako da se maksimalno smanji resorpcija leka iz digestivnog trakta.

Nakon primene pojedinačne doze od 2,4 g mesalazina (6 gastrozistentnih tableta od 400 mg) kod zdravih dobrovoljaca u uslovima natašte, merljive koncentracije (> 2,00 nanogram/mL) mesalazina su zabeležene u plazmi nakon 4,5 h (medijana t_{lag}). Geometrijska srednja vrednost C_{max} mesalazina bila je 722,11 nanogram/mL sa medijanom t_{max} od oko 9,5 h, dok je ova vrednost za N-acetil mesalazin iznosila 1437,90 nanogram/mL sa medijanom t_{max} od 12,0 h.

Na osnovu pojave neizmenjenog mesalazina i njegovog glavnog metabolita N-acetil mesalazina u sakupljenom urinu nakon oralne primene natašte, ustanovljeno je da je oko 25% doze (više od 95% kao metabolit) izlučeno putem bubrega u roku od 60 h.

Nakon istovremene primene hrane u istoj studiji, pojedinačna doza od 2,4 g mesalazina dovela je do pojave merljive količine mesalazina nakon 9,0 h (srednji t_{lag}). Geometrijska srednja vrednost C_{max} mesalazina bila je 1725,93 nanogram/mL sa srednjim t_{max} od oko 22,0 h, dok je kod N-acetil mesalazina vrednost bila 2235,32 nanogram/mL sa srednjim t_{max} od 24,0 h.

Na osnovu pojave neizmenjenog mesalazina i njegovog glavnog metabolita N-acetil mesalazina u sakupljenom urinu nakon oralne primene leka u uslovima sitosti, oko 30% doze (oko 90% kao metabolit) je izlučeno putem bubrega u roku od 60 h.

Nakon istovremene primene hrane C_{max} vrednosti mesalazina su porasle 2,39 puta, a stepen izloženosti ($PIK_{0-t_{last}}$) je porastao 1,57 puta. Što se tiče N-acetil mesalazina nakon istovremene primene hrane C_{max} vrednosti su porasle 1,55 puta, dok je stepen izloženosti raste samo oko 1,1 puta.

Distribucija

Oko 43% mesalazina i oko 78% N-acetil mesalazina se vezuje za proteine plazme.

Oko 75% primenjene doze ostaje u lumenu creva i tkivu mukoze.

Srednji prividni volumen distribucije po kg telesne mase (Vd_w) bio je 59,07 L/kg (geometrijska sredina: 48,86 L/kg) nakon pojedinačne doze od 2,40 g mesalazina (6 gastrozistentnih tableta od 400 mg) kod zdravih dobrovoljaca u uslovima natašte. Na osnovu resorpcije od 24,8% primenjene doze, ovaj parametar odgovara 14,65 L/kg (geometrijska sredina: 12,12 L/kg).

Niske koncentracije mesalazina i N-acetil mesalazina su zabeležene u humanom mleku. Klinički značaj ovog nalaza nije utvrđen.

Biotransformacija

Mesalazin se metaboliše u intestinalnoj mukozu i jetri do inaktivnog metabolita N-acetil mesalazina.

Utvrđeno je da je najmanje 90% leka koji se pojavljuje u urinu nakon oralne primene, glavni metabolit N-acetil mesalazin.

Eliminacija

Mesalazin se eliminiše putem urina i fecesa u obliku mesalazina i njegovog N-acetil metabolita.

Geometrijska sredina ukupnog vidljivog klirensa mesalazina nakon primene 2,40 g mesalazina (6 gastrozistentnih tableta od 400 mg) kod zdravih dobrovoljaca u uslovima natašte bila je oko 135 L/h (geometrijska sredina, $CV\%=61,43\%$, interindividualno). Medijana poluvremena eliminacije bila je 20 h, u opsegu od 5 do 77 h.

Oko 25% ukupne primenjene doze pojavilo se u urinu u roku od 60 h nakon primene leka natašte, najvećim delom kao N-acetil mesalazin i mesalazin (oko 1%).

Linearnost/nelinearnost

U studiji ukrštenog dizajna (engl. *cross-over design*) sa 3 test perioda i 3 oralne doze gastrozistentnih tableta mesalazina od 400 mg koje se povećavaju, primenjene na 6 sati kao 4 doze redom (ukupna dnevna doza mesalazina: 3200, 4800, 6400 mg), pokazano je da su kinetike resorpcije i eliminacije mesalazina dozno nezavisne za tri ispitivane doze. Za svaku dozu, oko $\frac{3}{4}$ doze je bilo dostupno za terapijsku aktivnost u kolonu. Samo oko $\frac{1}{4}$ svake doze je resorbovano i izlučeno u urin, pre svega kao metabolit. Na osnovu izlučivanja leka putem urina, vrednosti C_{max} leka u plazmi i kombinovanog PIK u plazmi, utvrđeno je da postoji linearni dozni odgovor na tri doze mesalazina. Klinički učinak mesalazina bi trebalo da bude sličan za opseg doza koje su ispitivane u ovoj studiji.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos(i)

Nisu sprovedene specifične studije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti u pretkliničkim studijama su uočeni samo pri izloženosti koja se smatra značajno većom od izloženosti maksimalnim dozama kod ljudi, što ukazuje na mali značaj ovih efekata za kliničku primenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

Laktoza, monohidrat

Natrijum-skrobglikolat (tip A)

Magnezijum-stearat

Talk

Povidon K25

Film:

Metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:2)

Talk

Trietilcitrat

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Makrogol 6000

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister u kojem se nalazi 10 gastrozistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 blistera (ukupno 100 gastrozistentnih 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)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD

Kneginje Zorke 2, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04355-16-001

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

Datum prve dozvole: 06.02.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.09.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2017.