

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Asacol<sup>®</sup>, 400 mg, gastrorezistentne tablete

INN: mesalazin

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

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 400 mg mesalazina.

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Gastrorezistentne tablete.

Duguljaste, film tablete, crvenkaste do smeđe boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

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

Lek Asacol je indikovao:

- 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

##### Indukcija remisije

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 hirurškim putem postignute 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 do 18 godina).

### Ulcerozni kolitis

#### 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.

#### Kronova bolest

##### Održavanje hirurškim putem postignute remisije

S obzirom na nedostatak podataka o primeni u pedijatrijskoj populaciji, ne preporučuje se rutinska primena mesalazina u održavanju hirurškim putem postignute remisije Kronove bolesti u ovoj populaciji.

#### **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 na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Preosetljivost na salicilate.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (GFR <30mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Deca mlađa od 2 godine.

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

Laboratorijske analize krvi (diferencijalna krvna slika, parametri funkcije jetre kao što su vrednost ALT i AST; koncentracija kreatinina u serumu) i analizu urina (test trake) treba sprovesti pre i u toku terapije, na osnovu procene lekara. Kao smernica, preporučuje se da se kontrolne analize urade 14 dana nakon započinjanja terapije i zatim na svake 4 nedelje tokom narednih 12 nedelja. Ako su rezultati u granicama referentnih vrednosti, naredne kontrolne analize treba raditi na svaka 3 meseca. Ako se jave dodatni simptomi, ove analize treba sprovesti odmah.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primena leka Asacol kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Potreban je oprez kada se ovaj lek primenjuje kod pacijenata sa povećanim vrednostima uree u krvi ili proteinurijom. Ukoliko se, u toku terapije lekom Asacol, razvije oštećenje funkcije bubrega, treba posumnjati na nefrotoksičnost izazvanu mesalazinom.

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

#### Nefrolitijaza

Pri primeni mesalazina prijavljeni su slučajevi nefrolitijaze, uključujući kamenje sa 100%-tnim sadržajem mesalazina. Preporučuje se da se obezbedi odgovarajući unos tečnosti tokom lečenja.

Mesalazin može izazvati crveno-braon diskoloraciju urina nakon kontakta sa natrijum-hipohloritom, izbeljivačem (npr. u toaletima očišćenim natrijum-hipohloritom koji se nalazi u određenim izbeljivačima).

### Teške neželjene reakcije kože

Prijavljene su teške neželjene reakcije kože (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), tokom lečenja mesalazinom.

Mesalazin treba prekinuti, pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških reakcija kože, kao što su osip kože, lezije sluzokože ili bilo koji drugi znak preosetljivosti.

### 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 zapaljenje grla). Pacijenti treba da odmah zatraže pomoć lekara.

### Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata koji su uzimali lekove koji sadrže mesalazin prijavljeno je povećanje koncentracije enzima jetre u krvi. Potreban je oprez kada se lek 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, lek 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

Pacijenti sa poznatom preosetljivošću na lekove koji sadrže sulfasalazin, treba da budu pod pažljivim medicinskim nadzorom pri započinjanju terapije. Terapija se mora odmah prekinuti ukoliko se jave akutni simptomi nepodnošljivosti kao što su grčevi u abdomenu, 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.

### 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 4.3.

### Pedijatrijska populacija

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

**Lek Asacol sadrži laktozu-monohidrat**

### Netolerancija na ugljene hidrate

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

### **Lek Asacol sadrži natrijum**

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi tj. suštinski je bez natrijuma.

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

Nisu sprovedena specifična ispitivanja interakcija mesalazina.

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

Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji azatioprinom, 6-merkaptopurinom ili tiogvaninom, treba imati u vidu moguće povećanje mijelosupresivnih dejstava azatioprina, 6-merkaptopurina ili tiogvanina.

Kao posledica toga, može se javiti životno-ugrožavajuća infekcija.

Kod pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu znaka 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 odgovarajućih podataka o primeni leka Asacol kod trudnica. Međutim, podaci dobijeni na osnovu ograničenog broja trudnica koje su lečene mesalazinom ukazuju da nisu primećena neželjena dejstva na trudnoću niti na zdravlje fetusa/novorodenčeta. Za sada nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci.

Prijavljen je jedan izolovan slučaj insuficijencije bubrega kod novorođenčeta, nakon dugotrajne primene velikih doza mesalazina (2-4 g 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.

Lek 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 majčino 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, lek Asacol treba primenjivati tokom dojenja samo kada se proceni da potencijalna korist prevazilazi moguće rizike. Ukoliko se kod odojčeta javi dijareja, dojenje treba prekinuti.

### Plodnost

Nisu uočeni uticaji na plodnost.

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

Lek Asacol nema ili ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima 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.

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

Prijavljene su teške neželjene reakcije kože (SCARs), uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane sa terapijom mesalazinom (videti odeljak 4.4).

b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli, u nastavku, su navedene neželjena dejstva prijavljene u kliničkim studijama kod terapije lekom Asacol 400 mg gastrorezistentnim tabletama i drugim izvorima.

Klasa sistema organa	Često (>1/10)	Povremeno (>1/1000 do < 1/100)	Retko (>1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
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 reakcije na plućima	Pleuritis

				(dispneja, kašalj, bronhospazam, alveolitis, plućna eozinofilija, infiltracija pluća, pneumonitis), intersticijalna pneumonija, eozinofilna pneumonija, poremećaji na plućima	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Dispepsija		Abdominalni bol, dijareja, flatulencija, mučnina, povraćanje	Akutni pankreatitis	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>				Promene parametara funkcije jetre (povećanje vrednosti transaminaza i parametara holestaze), hepatitis i holestatski hepatitis	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Osip	Urtikarija, svrab	Fotosenzitivnost (**videti deo c)	Alopecija	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN).
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>				Mijalgija, artralgija	Sindrom sličan lupusu sa perikarditisom i pleuroperikarditisom kao najznačajnijim simptomima, kao i osip i artralgija
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog</b>				Oštećenje funkcije bubrega,	Nefrolitijaza** (** videti odeljak 4.4 za

<b>sistema</b>				uključujući akutni i hronični intersticijalni nefritis i insuficijenciju bubrega, nefrotski sindrom, insuficijencija bubrega koja može biti reverzibilna nakon rane obustave leka iz terapije	više informacija)
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke</b>				oligospermija (reverzibilna)	
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		Groznica, bol u grudima			Intolerancija na mesalazin sa povećanjem vrednosti C-reaktivnog proteina i/ili sa pogoršanjem simptoma osnovne bolesti
<b>Laboratorijska ispitivanja</b>					Povećanje koncentracije kreatinina u krvi, smanjenje telesne mase, smanjenje klirensa kreatinina, povećanje vrednosti amilaza, povećanje sedimentacije eritrocita, povećanje vrednosti lipaza, povećanje vrednosti BUN (engl. <i>blood urea nitrogen</i> ).

c) Opis pojedinih neželjenih reakcija

Nije poznat broj prethodno navedenih 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-MP ili tiogvanin može se javiti životno-ugrožavajuća infekcija (videti odeljak 4.5).

#### Fotosenzitivnost

Teške neželjene reakcije su prijavljene kod pacijenata sa već postojećim oboljenjima kože kao što su atopijski dermatitis i atopijski ekcem.

#### d) Pedijatrijska populacija

Postoji ograničeno iskustvo o 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Postoje retki podaci o predoziranju (npr. suicidalna namera velikim oralnim dozama mesalazina) koji ne ukazuju na renalnu ili hepatičnu toksičnost. Ne postoji specifični antidot kod predoziranja mesalazinom, a terapija je simptomatska i supurativna.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antidiaroići, intestinalni antiinflamatorni/antiinfektivni lekovi; aminosalicilna kiselina i slični preparati

**ATC šifra:** A07EC02

Mehanizam dejstva Lek 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 stimulirana 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-gama receptora koji neutrališu aktivaciju intestinalnog inflamatornog odgovora u jedru.

#### Farmakodinamsko dejstvo

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 (engl. *platelet activating factor*, 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, randomiziranoj 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 mg/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, randomiziranoj, 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 endoskopske 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). Gastrorezistentne tablete mesalazina od 400 mg bile su bezbedne i efikasne u održavanju remisije ulceroznog kolitisa.

#### *Održavanje hirurški indukovane 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 (gastrorezistentne tablete 2,4 g/dan), a ovi 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

Lek Asacol, gastrorezistentne 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. Lek Asacol, tablete su formulisane tako da se maksimalno smanji resorpcija leka iz digestivnog trakta.

Nakon primene pojedinačne doze od 2,4 g mesalazina (6 gastrorezistentnih tableta od 400 mg) kod zdravih dobrovoljaca u uslovima natašte, merljive koncentracije (> 2,00 nanogram/mL) mesalazina su zabeležene u plazmi nakon 4,5 sati (medijana  $t_{lag}$ ).

Geometrijska srednja vrednost  $C_{max}$  mesalazina bila je 722,11 nanogram/mL sa medijanom  $t_{max}$  od oko 9,5 sati, dok je ova vrednost za N-acetil mesalazin iznosila 1437,90 nanogram/mL sa medijanom  $t_{max}$  od 12,0 sati.

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

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

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

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

#### Distribucija

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

Približno 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 gastrotrezistentnih 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).

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

#### Biotransformacija

Mesalazin se metaboliše u intestinalnoj mukozii 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 gastrotrezistentnih tableta od 400 mg) kod zdravih dobrovoljaca u uslovima natašte bila je oko 135 L/h (geometrijska sredina,  $CV\% = 61,43\%$ , interindividualno). Srednje poluvreme eliminacije bilo je 20 sati, u rasponu od 5 do 77 sati.

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

#### Linearnost/nelinearnost

U studiji ukrštenog dizajna (engl. *cross-oved design*) sa 3 test perioda i 3 oralne doze gastrotrezistentnih 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 kombinovane vrednosti  $PIK$  u plazmi, utvrđeno je da postoji linearni dozni odgovor na tri doze mesalazina. Klinički učinak mesalazina treba da bude sličan za raspon doza koje su ispitivane u ovoj studiji.

#### Farmakokinetski/farmakodinamski odnos(i)

Nisu sprovedene specifične studije.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Jezgro tablete:*

Laktoza, monohidrat;

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Magnezijum-stearat;

Talk;

Povidon K25;

*Obloga tablete:*

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 blister (Al/PVC) 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**

PONTUS PHARMA D.O.O. BEOGRAD, Obilićev venac 15, sprat VIII, Beograd-Stari Grad

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02323-22-001

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

Datum prve dozvole: 06.02.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.04.2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2023.