

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asacol 400 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje: mesalazinum 400 mg

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 72,6 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tablety

Popis přípravku: Podlouhlé, červenohnědé, bikonvexní, potahované tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Asacol je indikován u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let:

k léčbě akutní fáze a k prevenci relapsu ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Dospělí

##### Colitis ulcerosa

Individuálně, v akutním stadiu většinou 2,4 g jednou denně nebo ve třech dílčích dávkách, v těžkých případech až 4,8 g denně ve 3 dílčích dávkách, v udržovací léčbě většinou 1,2 až 2,4 g jednou denně nebo v dílčích dávkách;

##### Crohnova choroba

Individuálně, v akutním stadiu většinou 2,4 až 4,8 g denně ve 3 dílčích dávkách, v udržovací léčbě většinou 2,4 g denně v dílčích dávkách;

##### Starší pacienti

Starší pacienti užívají dávku pro dospělé, pokud netrpí závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin, viz bod 4.3 a 4.4. U starších pacientů nebyly provedeny klinické studie.

##### Pediatrická populace

K účinnosti u dětí a dospívajících (ve věku 6 - 18 let) je k dispozici pouze omezená dokumentace.

Děti od 6 let:

Akutní fáze nemoci: dávkování je potřeba nastavit individuálně; počáteční dávka 30-50 mg/kg/den se podává v dílčích dávkách. Maximální dávka: 75 mg/kg/den se podává rozdělena v dílčích dávkách. Celková dávka by neměla překročit 4 g/den.

Udržovací léčba: dávkování je potřeba nastavit individuálně; počáteční dávka 15-30 mg/kg/den se podává v dílčích dávkách. Celková dávka by neměla překročit 2 g/den. Obecně se doporučuje podávat dětem s tělesnou hmotností až do 40 kg polovinu dávky pro dospělé; dětem nad 40 kg tělesné hmotnosti může být podána dávka stejná jako u dospělých pacientů.

#### Způsob podání: perorální podání

Tablety musejí být spolknuty nerozkousané, nejlépe před jídlem a zapity trochou tekutiny. Tablety se nesmějí před spolknutím kousat nebo drtit.

Doba léčby je závislá na závažnosti a průběhu onemocnění. Léčba akutní ataky by měla trvat do dosažení remise, tj. obvykle 8 až 12 týdnů. V průběhu léčby je třeba zajistit správnou hydrataci pacienta.

V případě, že jste si zapomněl(a) vzít jednu nebo více dávek, vezměte si příští dávku v obvyklou dobu.

### **4.3. Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známá přecitlivělost na salicyláty.
- Závažná porucha funkce jater.
- Závažná porucha funkce ledvin ( $GF < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před zahájením léčby a v jejím průběhu by měly být na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře provedeny krevní testy (diferenciální krevní obraz, jaterní parametry jako ALT a AST; sérový kreatinin) a vyšetření moči (testovací proužky). Obecně se doporučuje provést následné vyšetření 14 dnů po zahájení léčby a pak každé 4 týdny během následujících 12 týdnů. Pokud jsou nálezy v rozmezí normálních hodnot, následující testy by měly být provedeny každé 3 měsíce. Pokud se vyskytnou jakékoliv příznaky, je potřeba provést tato vyšetření okamžitě.

Mesalazin může po kontaktu s chlornanem sodným způsobit červenohnědé zabarvení moče (např. v případě čištění toalet chlornanem sodným obsaženým v některých bělicích prostředcích).

#### **Porucha funkce ledvin**

Opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin, se zvýšenou hladinou sérového kreatininu či s proteinurií. U pacientů, u nichž se během léčby rozvinula porucha funkce ledvin je potřeba zvážit nefrotoxicitu způsobenou mesalazinem.

Léčbu přípravkem Asacol je nutné okamžitě ukončit, pokud se vyskytnou příznaky poruchy funkce ledvin a pacienti musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

#### **Závažné kožní nežádoucí účinky**

V souvislosti s léčbou mesalazinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN).

Mesalazin musí být vysazen při prvním výskytu symptomů závažných kožních nežádoucích účinků, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakákoli jiná známka přecitlivělosti.

#### **Nefrolitiáza**

V souvislosti s užíváním mesalazinu byly hlášeny případy nefrolitiázy, včetně konkrementů se 100% obsahem mesalazinu. Doporučuje se zajistit v průběhu léčby dostatečný příjem tekutin.

#### Krevní dyskrázie

Velmi vzácně byly zaznamenány případy závažných krevních dyskrazií. Léčbu přípravkem Asacol je potřeba okamžitě ukončit, existuje-li podezření na krevní dyskrázi nebo objevily-li se příznaky krevní dyskrázie (trvající horečky, bolesti v krku, podlitiny, neobjasněná krvácení, purpura nebo anémie), a pacient musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

#### Porucha funkce jater

U pacientů užívajících přípravky s obsahem mesalazinu bylo hlášeno zvýšení jaterních enzymů. Pokud je přípravek Asacol podáván pacientům s poruchou funkce jater, je potřeba dbát zvýšené opatrnosti.

#### Srdeční hypersenzitivní reakce

Při léčbě přípravkem Asacol byly vzácně hlášeny srdeční hypersenzitivní reakce (myokarditida a perikarditida) vyvolané mesalazinem. V případě podezření na srdeční hypersenzitivní reakci způsobenou mesalazinem se již nesmí léčba přípravkem Asacol opakovat. U pacientů s alergickou myokarditidou nebo perikarditidou v anamnéze bez ohledu na její původ je potřeba dbát zvýšené opatrnosti.

#### Onemocnění plic

Pacienty s onemocněním plic, zejména astmatiky, je potřeba během léčby přípravkem Asacol velmi pečlivě sledovat.

#### Nežádoucí účinky na sulfasalazin

Pacienti, u nichž se v minulosti vyskytly nežádoucí účinky během léčby sulfasalazinem, musí být pod přísným lékařským dohledem. Léčbu je potřeba okamžitě ukončit, pokud jsou zaznamenány jakékoliv příznaky akutní intolerance, jako např. břišní křeče, akutní bolest břicha, horečka, silné bolesti hlavy a vyrážka.

#### Žaludeční a duodenální vředy

V případě výskytu žaludečních nebo dvanácterníkových vředů je potřeba zahájit léčbu s opatrností.

#### Výskyt tablet ve stolici

Velmi vzácně se objevila hlášení o nálezů neporušené tablety ve stolici. To, co občas vypadá jako neporušená tableta, může být někdy pouze obal tablety. Pokud jsou často ve stolici pozorovány neporušené tablety, pacient se musí poradit se svým lékařem.

#### Starší pacienti

U starších pacientů je potřeba dbát při použití přípravku zvýšené opatrnosti a je doporučeno jej předepsat pouze pacientům s normální funkcí jater a ledvin nebo s nezávažnou poruchou funkce jater a ledvin, viz bod 4.3.

#### Pediatrická populace

K účinku u dětí a dospívajících (ve věku 6 - 18 let) je k dispozici pouze omezená dokumentace, viz bod 4.2.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### ***Nebyly provedeny studie lékových interakcí.***

Existují omezené údaje naznačující, že mesalazin může snižovat antikoagulační účinek warfarinu.

U pacientů léčených současně azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem je potřeba vzít v úvahu možnost zvýšení jejich myelosupresivního účinku. Toto může vyústit ve výskyt život ohrožující infekce. U pacientů je proto potřeba pečlivě sledovat výskyt příznaků infekce a myelosuprese. Pravidelně (týdně) je proto potřeba sledovat počet leukocytů, trombocytů a lymfocytů, a to zejména v počáteční fázi takovéto kombinované terapie, viz bod 4.4. Pokud jsou počty bílých krvinek po 1 měsíci stabilní, pak se doporučuje provádět další vyšetření ve čtyřtýdenních intervalech po dobu následujících 12 týdnů a potom další vyšetření každé 3 měsíce.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Těhotenství**

Neexistují dostatečné údaje o použití přípravku Asacol u těhotných žen. Údaje o léčbě omezeného množství (627) těhotných žen nicméně nenaznačují žádné nežádoucí účinky mesalazinu na těhotenství či na zdraví plodu/novorozence. Do dnešního dne nejsou k dispozici jiné relevantní epidemiologické údaje.

V jednom případě bylo zaznamenáno selhání funkce ledvin u novorozence po dlouhodobé léčbě matky vysokými dávkami mesalazinu (2-4 g, perorálně) během těhotenství.

Studie na zvířatech, provedené s perorálním mesalazinem, nevykázaly ani přímé, ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální vývoj, vývoj plodu, porod či poporodní vývoj. Asacol by měl být použit během těhotenství jen v případě, že přínos léčby převáží nad možnými riziky.

##### **Kojení**

N-acetyl-5-aminosalicylová kyselina a v menším množství také mesalazin jsou vylučovány do mateřského mléka. Klinický význam však nebyl stanoven.

Doposud jsou k dispozici jen omezené zkušenosti s použitím přípravku u kojících žen. Není proto možné vyloučit hypersenzitivní reakce u kojenců, např. průjem. Proto by měl být Asacol použit během kojení jen v případě, že přínos léčby převáží nad možnými riziky. Pokud se u dítěte vyskytne průjem, je nutno kojení přerušit nebo dítě odstavit.

##### **Fertilita**

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Asacol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

*a) Shrnutí bezpečnostního profilu*

Byly hlášeny orgánově specifické nežádoucí účinky postihující srdce, plíce, játra, ledviny, slinivku břišní, kůži a podkožní tkáň.

Pokud se vyskytnou příznaky akutní nesnášenlivosti, jako jsou břišní křeče, akutní bolesti břicha, horečka, silné bolesti hlavy a vyrážka, musí být léčba okamžitě ukončena.

V souvislosti s léčbou mesalazinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.4).

*b) Tabelární shrnutí nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky uvedené níže v tomto textu pocházejí z osmi (8) dvojitě zaslepených a pěti (5) otevřených klinických studií se 739 pacienty léčenými 400 mg enterosolventními tabletami přípravku Asacol a dále z informací ze spontánních hlášení, literatury a Základního bezpečnostního profilu EU ze dne 7. dubna 2011. Četnost výskytu některých nežádoucích účinků nelze vzhledem k omezenému zdroji informací spolehlivě odhadnout.

| Třída orgánových systémů                   | Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$ | Méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$    | Vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ | Velmi vzácné: $< 1/10\ 000$                                                                                                                                                                                         | Není známo |
|--------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému        |                                 | eozinofilie (jako součást alergické reakce) |                                          | změna počtu krevních elementů (aplastická anémie, agranulocytóza, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)                                                                                           |            |
| Poruchy imunitního systému                 |                                 |                                             |                                          | hypersenzitivní reakce jako alergický exantém, léková horečka, syndrom podobný lupus erythematodes, pankolitida                                                                                                     |            |
| Poruchy nervového systému                  |                                 | parestézie                                  | bolest hlavy, závrať                     | periferní neuropatie                                                                                                                                                                                                |            |
| Srdeční poruchy                            |                                 |                                             | myokarditida, perikarditida              |                                                                                                                                                                                                                     |            |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy |                                 |                                             |                                          | alergická a fibrotická plicní reakce (zahrnující dyspnoe, kašel, bronchospasmus, alveolitidu, plicní eozinofilii, plicní infiltraci, pneumonitidu), intersticiální pneumonie, eozinofilní pneumonie, plicní poruchy |            |

|                                                      |           |                          |                                                      |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinální poruchy                           | dyspepsie |                          | bolesti břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení | akutní pankreatitida                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
| Poruchy jater a žlučových cest                       |           |                          |                                                      | změny parametrů jaterní funkce (zvýšení transamináz a cholestatických parametrů), hepatitida, cholestatická hepatitida                                                                      |                                                                                                                                      |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        | vyrážka   | kopřivka, svědění        | fotosenzitivita*                                     | alopecie                                                                                                                                                                                    | poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |           |                          |                                                      | myalgie, artralgie                                                                                                                                                                          | syndrom podobný lupus erythematodes doprovázený příznaky perikarditidy a pleuroperikarditidy a také vyrážkou a artralgií             |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |           |                          |                                                      | porucha funkce ledvin včetně akutní a chronické intersticiální nefritidy a renální insuficience, nefrotický syndrom, selhání ledvin, které může být při včasném vysazení léčby reverzibilní | nefrolitiáza**                                                                                                                       |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                 |           |                          |                                                      | oligospermie (reverzibilní)                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                      |
| Celkové poruchy a lokální reakce po podání           |           | pyrexie, bolest na hrudi |                                                      |                                                                                                                                                                                             | intolerance mesalazinu se zhoršením příznaků léčeného onemocnění                                                                     |
| Laboratorní vyšetření                                |           |                          |                                                      |                                                                                                                                                                                             | zvýšení hladiny kreatininu v krvi, snížení hmotnosti, snížení clearance kreatininu, zvýšení                                          |

|  |  |  |  |  |                                                                            |
|--|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |  | amyláz, zvýšení sedimentace, zvýšení lipáz, zvýšení dusíku močoviny v krvi |
|--|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------|

\*viz bod c)

\*\* Další informace viz bod 4.4.

#### *c) Popis vybraných nežádoucích účinků*

Neznámý počet výše uvedených nežádoucích účinků je pravděpodobně spojen spíše se samotným zánětlivým onemocněním střev a nesouvisí s léčbou přípravkem Asacol/ s léčivou látkou mesalazinem. To platí zejména pro gastrointestinální nežádoucí účinky, artralgi a alopecii.

Pacienty je potřeba pečlivě sledovat, aby se předešlo krevní dyskrázii způsobené snížením funkce kostní dřeně, viz bod 4.4.

Při současném podávání mesalazinu s imunosupresivy, jako např. s azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem, se může vyskytnout život ohrožující infekce, viz bod 4.5.

#### Fotosenzitivita

Závažnější reakce jsou hlášeny u pacientů s již existujícím onemocněním kůže, jako je atopická dermatitida a atopický ekzém.

#### *d) Pediatrická populace*

Existují pouze omezená data vztahující se k bezpečnosti přípravku Asacol u pediatrické populace. Předpokládá se však, že u pediatrické populace jsou cílové orgány pro výskyt nežádoucích účinků stejné jako u dospělých (srdce, plíce, játra, ledviny, slinivka břišní, kůže a podkožní tkáň).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Existuje málo údajů o předávkování (např. zamýšlená sebevražda při podávání vysokých dávek mesalazinu perorálně), které však nenaznačují hepatotoxicitu ani nefrotoxicitu. Specifické antidotum není k dispozici a léčba je proto symptomatická a podpůrná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Střevní protizánětlivá léčiva, ATC kód: A07EC02.

#### Mechanismus účinku

Přípravek Asacol obsahuje mesalazin, také známý jako kyselina 5-aminosalicylová, který dosahuje protizánětlivého účinku mechanismem, který není doposud zcela objasněn. Mesalazin snižuje migraci střevních makrofágů stimulovanou LTB<sub>4</sub>, čímž může snížit střevní zánět zabráněním migrace makrofágů do zánětem postižených oblastí. Tvorba prozánětlivých leukotrienů (LTB<sub>4</sub> a 5-HETE) v makrofázích střevní stěny je tak inhibována. Mesalazin aktivuje receptory PPAR- $\alpha$ , které působí proti zánětlivým reakcím ve střevě způsobeným aktivací buněčného jádra.

### Farmakodynamické účinky

V laboratorních podmínkách inhiboval mesalazin cyklooxygenázu, a tím uvolnění tromboxanu B<sub>2</sub> a prostaglandinu E<sub>2</sub>, ale klinický význam tohoto účinku je stále nejasný. Mesalazin inhibuje tvorbu faktoru aktivujícího trombocyty (PAF). Mesalazin je také antioxidantem; bylo prokázáno, že snižuje tvorbu reaktivních kyslíkových radikálů a vychytává volné radikály.

Epidemiologická data naznačují, že dlouhodobá udržovací léčba mesalazinem může snížit riziko vzniku rakoviny střeva.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Mírná až středně závažná akutní ulcerózní kolitida*

V této indikaci bylo provedeno sedm kontrolovaných a tři otevřené klinické studie. Do studií bylo zařazeno celkem 787 pacientů, z nichž 559 bylo léčeno přípravkem Asacol 400 mg. Tři studie byly kontrolovány placebem, jedna z nich také porovnávala účinnost přípravku Asacol a jiného léčivého přípravku obsahujícího mesalazin. Pět studií bylo provedeno bez srovnávací léčby. Jedna studie srovnávala účinek mesalazinu se sulfasalazinem. Asacol byl ve studiích podáván v dávkách 1,2 – 4,8 g denně. V jedné studii byla použita počítačová morfometrie pro zhodnocení účinku přípravku Asacol ve srovnání s prednisolonem ve formě klystýru (enema). Tyto studie stanovily bezpečnost a účinnost přípravku Asacol v léčbě mírné až středně závažné ulcerózní kolitidy v rozmezí denních dávek 2,4 – 4,8 g mesalazinu.

#### *Udržovací léčba ulcerózní kolitidy*

V této indikaci bylo provedeno pět kontrolovaných a dvě otevřené klinické studie zahrnující celkem 677 pacientů, z nichž 406 bylo léčeno přípravkem Asacol 400 mg. Tři studie porovnávaly účinek přípravku Asacol se sulfasalazinem, jedna jej porovnávala s jiným léčivým přípravkem obsahujícím mesalazin a jedna s placebem. Dávka mesalazinu se pohybovala v rozmezí 0,8 – 4,4 g denně. Tyto studie stanovily bezpečnost a účinnost přípravku Asacol v udržovací léčbě ulcerózní kolitidy v remisi v rozmezí denních dávek 1,6 – 2,4 g mesalazinu.

#### *Mírná až středně závažná akutní Crohnova choroba*

V této indikaci byla provedena jedna dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie a pět otevřených klinických studií. Do studií bylo zařazeno celkem 538 pacientů, z nichž 414 bylo léčeno přípravkem Asacol 400 mg. Tyto studie stanovily bezpečnost a účinnost přípravku Asacol v léčbě mírné až středně závažné akutní Crohnovy choroby v rozmezí denních dávek 0,8 – 4,0 g mesalazinu.

#### *Udržovací léčba Crohnovy choroby*

V této indikaci byla provedena jedna dvojitě zaslepená, jedna retrospektivní a dvě otevřené klinické studie zahrnující celkem 336 pacientů, z nichž 159 bylo léčeno přípravkem Asacol 400 mg. Jedna studie porovnávala účinek přípravku Asacol se sulfasalazinem, tři jej porovnávaly buď s placebem, nebo s nespecifickou léčbou. Dvě studie potvrdily účinnost

v prevenci pooperační recidivy Crohnovy choroby. Tyto studie podporují bezpečnost a účinnost přípravku Asacol v denní dávce 2,4 g mesalazinu v léčbě Crohnovy choroby v klidovém stavu v terminálním ileu a v tlustém střevě včetně pacientů, kteří podstoupili operační výkon.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce:

Tablety přípravku Asacol jsou pokryty enterosolventní potahovou vrstvou, která umožní uvolnění mesalazinu pouze při pH vyšším než 7, k čemuž intraluminálně dochází v průběhu terminálního ilea a v tlustém střevě, tedy v místech zánětlivých projevů indikovaných onemocnění. Po prvotním porušení potahové vrstvy dochází k uvolňování mesalazinu bez závislosti na pH. Tablety přípravku Asacol jsou komponovány s ohledem na minimalizaci absorpce mesalazinu v zažívacím traktu.

Po podání jednotlivé dávky 2,4 g mesalazinu (6 tablet přípravku Asacol 400 mg) zdravým dobrovolníkům na lačno byly za 4,5 hodiny (medián  $t_{lag}$ ) pozorovány v plazmě měřitelné hladiny mesalazinu ( $> 2,00$  ng/ml). Geometrický průměr  $C_{max}$  pro mesalazin byl 722,11 ng/ml s mediánem  $t_{max}$  zhruba 9,5 h, zatímco stejné charakteristiky pro N-acetyl mesalazin byly 1437,90 ng/ml s mediánem  $t_{max}$  12,0 hodin.

Zhruba 25% dávky mesalazinu bylo po perorálním podání na lačno vyloučeno v nezměněné formě a ve formě hlavního metabolitu N-acetylmесalazinu ledvinami v moči během 60 h (z toho více než 95% ve formě metabolitu).

Po podání stejné jednotlivé dávky 2,4 g mesalazinu ve stejné studii spolu s potravou byly měřitelné hladiny mesalazinu pozorovány v plazmě za 9,0 hodin (medián  $t_{lag}$ ). Geometrický průměr  $C_{max}$  pro mesalazin byl 1725,93 ng/ml s mediánem  $t_{max}$  zhruba 22 h, zatímco stejné charakteristiky pro N-acetylmесalazin byly 2235,32 ng/ml s mediánem  $t_{max}$  24,0 hodin.

Zhruba 30% dávky mesalazinu bylo po perorálním podání s potravou vyloučeno v nezměněné formě a ve formě hlavního metabolitu N-acetylmесalazinu ledvinami v moči během 60 h (z toho více než 90% ve formě metabolitu).

Při podání s potravou došlo ke zvýšení hladin  $C_{max}$  mesalazinu 2,39 krát a míra vystavení účinkům léčiva ( $AUC_{0-tlast}$ ) se zvýšila 1,57 krát. U N-acetylmесalazinu se hodnota  $C_{max}$  zvýšila při podání s potravou 1,55 krát, zatímco míra vystavení účinkům léčiva se zvýšila pouze 1,1 krát.

### Distribuce:

Absorbovaný mesalazin je zhruba ze 43% a N-acetylmесalazin ze 78% vázán na plazmatické bílkoviny. Zhruba 75% podané dávky zůstává ve střevním lumen a ve střevní sliznici.

Průměrný zdánlivý distribuční objem na kg tělesné hmotnosti ( $V_{d_w}$ ) po podání 2,4 g mesalazinu (6 tablet přípravku Asacol 400 mg) zdravým dobrovolníkům na lačno byl 59,07 l/kg (geometrický průměr: 48,86 l/kg). Jelikož je absorbováno 24,8% podané dávky, odpovídá tento parametr 14,65 l/kg (geometrický průměr: 12,12 l/kg).

Nízké koncentrace mesalazinu a N-acetylmесalazinu byly detekovány v mateřském mléce. Klinický význam tohoto nálezu nebyl stanoven.

### Biotransformace

Mesalazin je metabolizován jak ve střevní sliznici, tak v játrech na neaktivní metabolit (N-acetylmесalazin). Nejméně 90% léčiva vyloučeného po perorálním podání močí je nalezeno ve formě hlavního metabolitu N-acetylmесalazinu.

### Eliminace

Mesalazin je vylučován převážně močí a stolicí v nezměněné formě a ve formě svého N-acetylovaného metabolitu. Geometrický průměr clearance mesalazinu po podání 2,40 g

mesalazinu (6 tablet přípravku Asacol 400 mg) zdravým dobrovolníkům na lačno byl zhruba 135 l/h (geometrický průměr: CV% = 61,43%, interindividuální). Medián eliminačního poločasu byl 20 h a pohyboval se od 5 do 77 h.

Zhruba 25% dávky mesalazinu bylo po perorálním podání na lačno vyloučeno ledvinami v moči během 60 h zejména ve formě N-acetylmisalazinu a v nezměněné formě (zhruba jen 1%).

#### Linearita/nelinearita

Ve studii se zkříženým uspořádáním se 3 periodami, která hodnotila 3 vzestupné dávky přípravku Asacol 400 mg podané 4x za sebou v šestihodinových intervalech (celková denní dávka mesalazinu: 3200, 4800, 6400 mg) bylo prokázáno, že kinetika absorpce a eliminace mesalazinu jsou nezávislé na dávce u všech 3 hodnocených dávek. U každé dávky byly zhruba  $\frac{3}{4}$  dostupné pro léčbu v tlustém střevě. Pouze asi  $\frac{1}{4}$  každé dávky byla absorbována a vyloučena močí, převážně ve formě metabolitu. Na základě exkrece močí, plazmatické  $C_{\max}$  a kombinované plazmatické AUC byla pro 3 podané dávky přípravku Asacol 400 mg zjištěna lineární závislost. Klinické výsledky pro přípravek Asacol 400 mg by měly být obdobné jako pro dávky hodnocené ve studii.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Specifické studie nebyly provedeny.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy

Sodná sůl karboxymetylskrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Mastek

Povidon

Potahová vrstva:

Kopolymer MA/MMA 1:2

Mastek

Triethyl-citrát

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Makrogol 6000

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bezbarvý průhledný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 100 enterosolventních tablet.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Strasse 80, 79618 Rheinfelden Baden, Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/169/97-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

12. 3. 1997 / 24. 7. 2013

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 4. 2023