

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asacol 400

Enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje: mesalazinum 400 mg

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy 76,4 mg; viz bod 4.4.

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 400 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 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.
- Znamá 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

Porucha funkce ledvin

Před léčbou i v jejím průběhu má být podle uvážení ošetřujícího lékaře vyšetřena moč (testovací proužky). 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.

Doporučuje se proto, aby bylo u všech pacientů provedeno vyšetření renálních funkcí jak před zahájením léčby přípravkem Asacol 400, tak opakovaně v jejím průběhu. Obecně se doporučuje provést následné vyšetření 14 dnů po zahájení léčby a pak další dvě až tři vyšetření ve čtyřtýdenních intervalech během následujících 12 týdnů. Krátký interval mezi vyšetřeními na začátku léčby přípravkem Asacol 400 odhalí vzácné akutní renální reakce. Nevyskytnou-li se akutní renální reakce, je možno prodloužit interval vyšetření na každé 3 měsíce. Pokud se vyskytnou jakékoliv abnormální laboratorní nálezy nebo klinické příznaky, je potřeba provést tato vyšetření okamžitě. Léčbu přípravkem Asacol 400 je nutné okamžitě ukončit, pokud se vyskytnou příznaky poruchy funkce ledvin a pacienti musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Krevní dyskrázie

Velmi vzácně byly zaznamenány případy závažných krevních dyskrazií. Léčbu přípravkem Asacol 400 je potřeba okamžitě ukončit, existuje-li podezření na krevní dyskrázii 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. Dle uvážení ošetřujícího lékaře je před zahájením léčby přípravkem Asacol 400 i během ní doporučeno provést krevní testy (diferenciální krevní obraz). Obecně se doporučuje provést následné vyšetření 14 dnů po zahájení léčby a pak další dva až tři odběry ve čtyřtýdenních intervalech. Pokud se nálezy pohybují v rozmezí normálních hodnot, doporučuje se provádět další testy každé 3 měsíce. Pokud se vyskytnou jakékoliv abnormální příznaky, testy musejí být provedeny okamžitě.

Porucha funkce jater

U pacientů užívajících přípravky s obsahem mesalazinu bylo hlášeno zvýšení jaterních enzymů. Pokud je přípravek Asacol 400 podáván pacientům s poruchou funkce jater, je potřeba dbát zvýšené opatrnosti. Dle uvážení ošetřujícího lékaře je před zahájením léčby přípravkem Asacol 400 i během ní doporučeno provádět vyšetření krve (parametry funkce jater jako ALT a AST). Obecně se doporučuje provést následné vyšetření 14 dnů po zahájení léčby a pak další dvě až tři vyšetření ve čtyřtýdenních intervalech. Pokud se nálezy pohybují v rozmezí normálních hodnot, doporučuje se provádět další vyšetření každé 3 měsíce. Pokud se vyskytnou jakékoliv abnormální příznaky, vyšetření musejí být provedena okamžitě.

Srdeční hypersenzitivní reakce

Při léčbě přípravkem Asacol 400 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 400 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 400 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.

Intolerance cukrů

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Výskyt tablet ve stolici

Velmi vzácně se objevila hlášení o nálezu 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.

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 400 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 400 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 400 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 400 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.

b) Tabelární shrnutí nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené níže v tomto textu pocházejí z osmi (8) dvojité zaslepených a pěti (5) otevřených klinických studií se 739 pacienty léčenými 400mg 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.

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 (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému Méně časté Eosinofilie (jako součást alergické reakce) Velmi vzácné Změna počtu krevních elementů (aplastická anémie, agranulocytóza, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie).
Poruchy imunitního systému Velmi vzácné Hypersenzitivní reakce jako alergický exantém, léková horečka, syndrom podobný lupus erythematoses, pankolitida.
Poruchy nervového systému Méně časté Parestézie Vzácné Bolest hlavy, závrať. Velmi vzácné Periferní neuropatie.
Srdeční poruchy Vzácné Myokarditida, perikarditida.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi vzácné Alergická a fibrotická plicní reakce (zahrnující dyspnoe, kašel, bronchospasmus, alveolitidu, plicní eosinofilii, plicní infiltraci, pneumonitidu), intersticiální pneumonie, eosinofilní pneumonie, plicní poruchy.
Gastrointestinální poruchy Časté Dyspepsie Vzácné Bolesti břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení Velmi vzácné Akutní pankreatitida.
Poruchy jater a žlučových cest Velmi vzácné Změny parametrů jaterní funkce (zvýšení transamináz a cholestatických parametrů), hepatitida, cholestatická hepatitida.
Poruchy kůže a podkožní tkáň Časté Vyrážka Méně časté Kopřivka, svědění Velmi vzácné Alopecie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi vzácné Myalgie, artralgie. Není známo Syndrom podobný lupus erythematoses doprovázený příznaky perikarditidy a pleuroperikarditidy a také vyrážkou a artralgií.
Poruchy ledvin a močových cest Velmi vzácné Porucha funkce ledvin včetně akutní a chronické intersticiální nefritidy a renální insuficience, nefrotický syndrom, selhání ledvin, které může být při včasném vysazení léčby reverzibilní.
Poruchy reprodukčního systému a prsu Velmi vzácné Oligospermie (reverzibilní)
Celkové poruchy a lokální reakce po podání Méně časté Pyrexie, bolest na hrudi
Laboratorní vyšetření Není známo Zvýšení hladiny kreatininu v krvi, snížení hmotnosti, snížení clearance kreatininu, zvýšení amyláz, zvýšení sedimentace, zvýšení lipáz, zvýšení dusíku močoviny v krvi

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, artralgie 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.

d) Pediatrická populace

Existují pouze omezená data vztahující se k bezpečnosti přípravku Asacol 400 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 tkáně).

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 prostřednictvím:

Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: 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 400 obsahuje mesalazin, také známý jako kyselina 5-aminosalicylová, který dosahuje protizánětlivého účinku mechanismem, který není doposud zcela objasněn. Mesalazin snižuje migraci střevních makrofágů stimulovanou LTB₄, čímž může snížit střevní zánět zabráněním migrace makrofágů do zánětem postižených oblastí. Tvorba prozánětlivých leukotrienů (LTB₄ a 5-HETE) v makrofázích střevní stěny je tak inhibována. Mesalazin aktivuje receptory PPAR- α , které působí proti zánětlivým reakcím ve střevě způsobeným aktivací buněčného jádra.

Farmakodynamické účinky

V laboratorních podmínkách inhiboval mesalazin cyklooxygenázu, a tím uvolnění tromboxanu B₂ a prostaglandinu E₂, 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. 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. 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. 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. 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) 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-acetylmisalazinu byly detekovány v mateřském mléce. Klinický význam tohoto nálezu nebyl stanoven.

Biotransformace

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

Eliminace

Misalazin je vylučován převážně močí a stolicí v nezměněné formě a ve formě svého N-acetylovaného metabolitu. Geometrický průměr clearance misalazinu po podání 2,40 g misalazinu (6 tablet přípravku Asacol 400) 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 misalazinu 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 tablety podané 4x za sebou v šestihodinových intervalech (celková denní dávka misalazinu: 3200, 4800, 6400 mg) bylo prokázáno, že kinetika absorpce a eliminace misalazinu 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 zjištěna lineární závislost. Klinické výsledky pro přípravek Asacol 400 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 karboxymetylškrobu (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, 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

27.8.2014