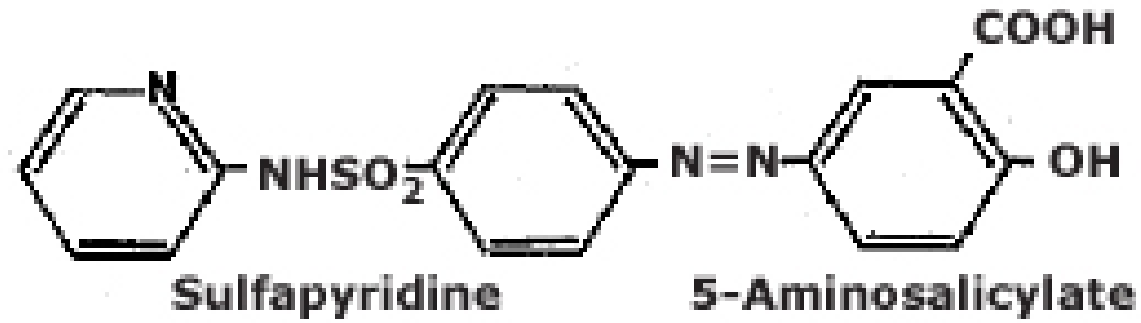




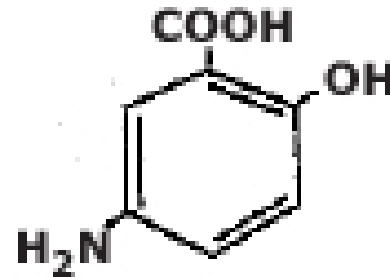
Novinky v léčbě mesalazinem

Jan Šťovíček

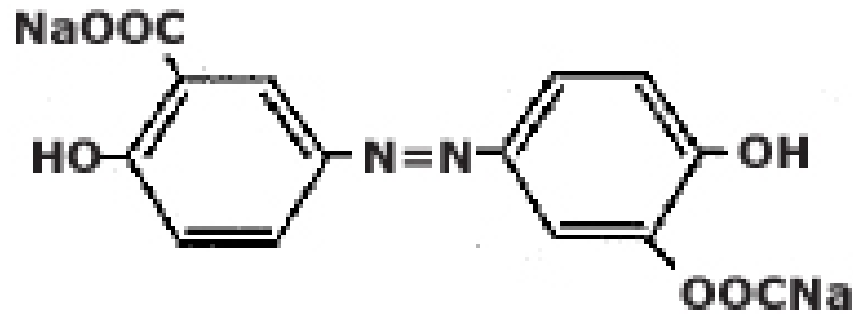
Azulfidine



Mesalamine



Olsalazine Sodium



Nežádoucí účinky

	Common (> 10 percent)	Uncommon (1 to 10 percent)	Rare (< 1 percent)
Sulfasalazine	Nausea/headache Rash Male infertility Headache	Abdominal pain Hemolytic anemia Leukopenia Thrombocytopenia	Hepatitis Pneumonitis Neutropenia Pancreatitis Agranulocytosis Otalgia
Aminosalicylates	Watery diarrhea Abdominal pain Headache Nausea	Pancreatitis Colitis exacerbation Fever/rash Rash	Pneumonitis Pericarditis Nephritis Thrombocytopenia

Medikamentózní terapie v průběhu posledních desetiletí

- 50.-60.léta Sulfasalazin (Swartz N)
Kortikoidy (Truelove 1955)
- 70.-80.léta 5-aminosalicylová kyselina
(Azad Khan 1976)
- 90.léta topické steroidy (budesonid)
imunosuprese (azathioprin, 6-MP)
- 2000 biologická terapie (Infliximab)

Medication	Trade name (US or as noted)	Strength of commonly available oral preparations (mg)
Oral 5-aminosalicylic acid (5-ASA) derivatives		
Sulfasalazine		
Non enteric-coated tablet (scored)	Azulfidine, Sulfazine, Salazopyrin*	500
Suspension	Salazopyrin*	250 per 5 mL*
Enteric-coated tablet (not scored)	Azulfidine EC, Sulfazine EC, Salazopyrin EN-tabs*	500
Mesalamine [¶]		
Delayed release enteric-coated tablet	Asacol ^Δ , Asacol HD [◇]	400 ^Δ , 800
Capsule containing delayed release tablet	Delzicol	400
Delayed and extended release tablet, multimatrix	Lialda, Mezavant*	1200
Capsule containing delayed release enteric-coated granules	Apriso	375
Controlled release capsule	Pentasa [§]	250, 500, 1000*
Enteric-coated delayed release granules (packet, sachet)	Salofalk*, Pentasa Sachet*	500, 1000, 1500, 2000 sachet*
Olsalazine capsule	Dipentum	250, 500*
Balsalazide		
Capsule	Colazal, Colazide*	750
Tablet	Giazo [‡]	1100

UpToDate 2018

Farmakokinetika tradičních aminosalicylátů

Postupné uvolnění

5-ASA (Pentasa)

Mikrogranule obalené
v etylcelulóze

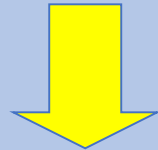


v celém tenkém střevě
+ tlusté střevo

Opožděné uvolnění

5-ASA (Salofalk, Asacol)

Eudragit L/S

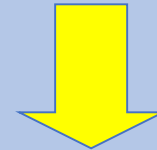


terminální ileum,
kolon

Azosloučeniny

(Dipentum, Colazide)

Azovazba

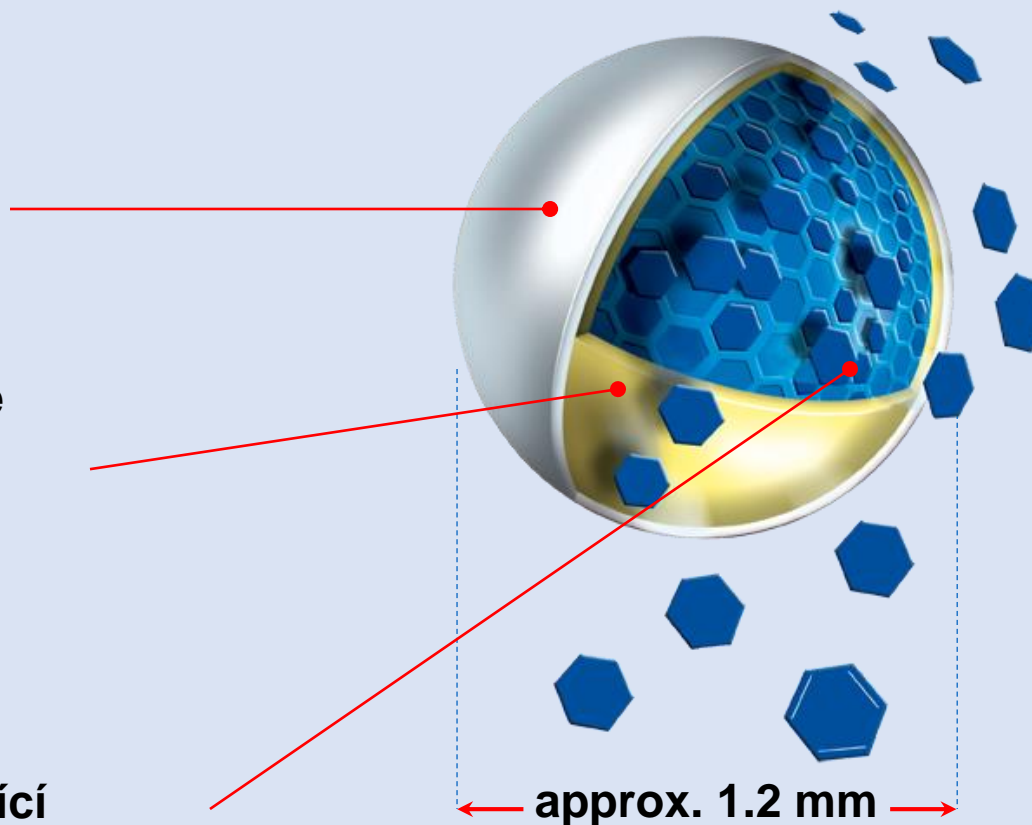


tlusté střevo

**Dobře polknutelné,
s vanilkovou příchutí**

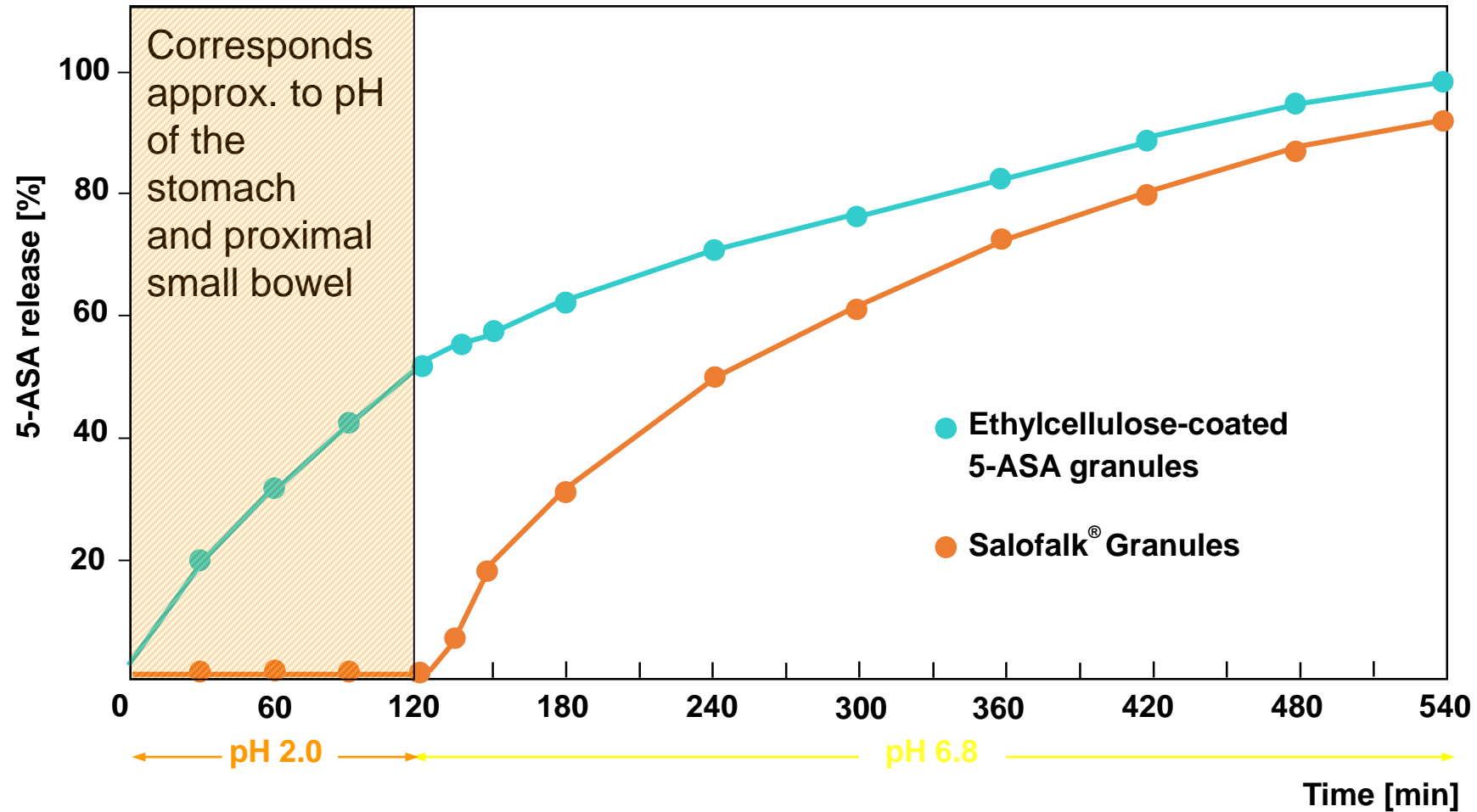
**Vrstva odolná žaludeční kyselině
(Eudragit-L)
Rozpouští se při $\text{pH} \geq 6.0$**

**Mesalazine (5-ASA) obsahující
polymerové matrix jádro zajišťující
Opožděné uvolnění aktivní látky.**



Postupné uvolňování 5-ASA

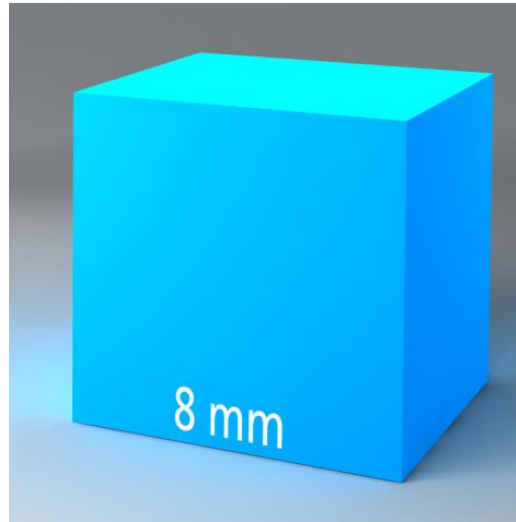
In vitro dissolution profiles at pH 2.0 and pH 6.8



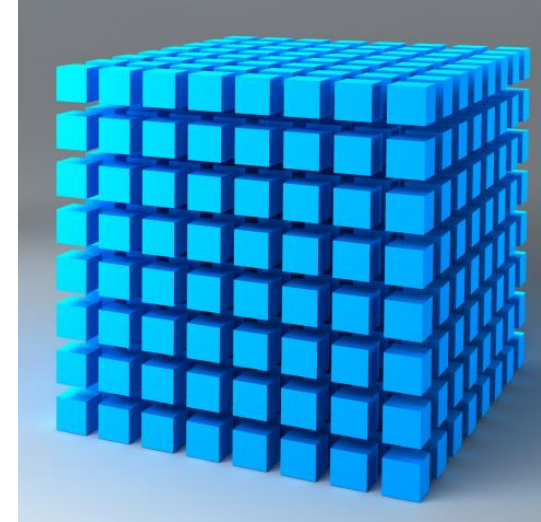
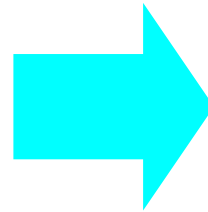
Contents

Data on file

Čím větší povrch, tím snadnější absorpce



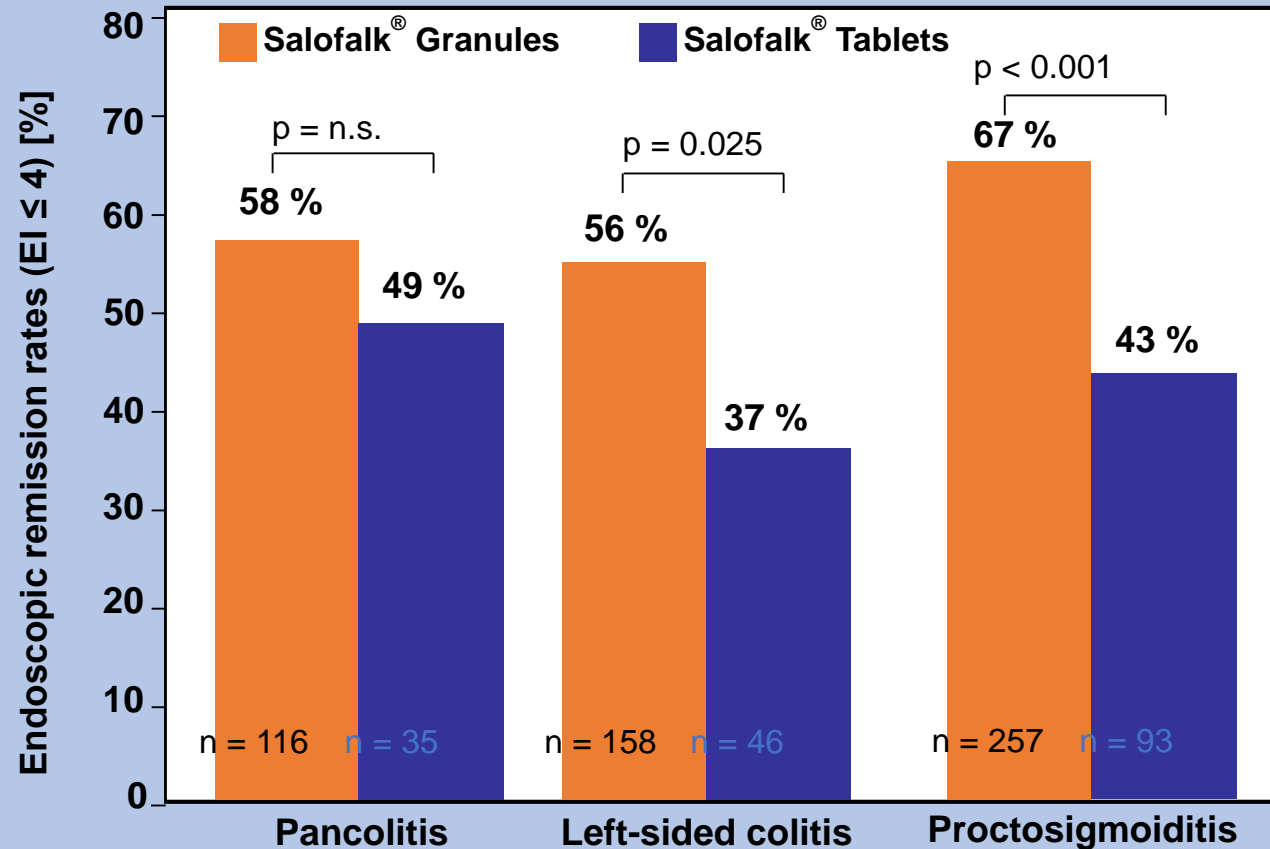
384 mm²



3,072 mm²

3 g Salofalk[®] Granules = 3,500 pelet = 16,000 mm²

Srovnání 5-ASA granulí a tablet u aktivní UC Lehká až středně těžká forma onemocnění, postižení rekta a sigmatu

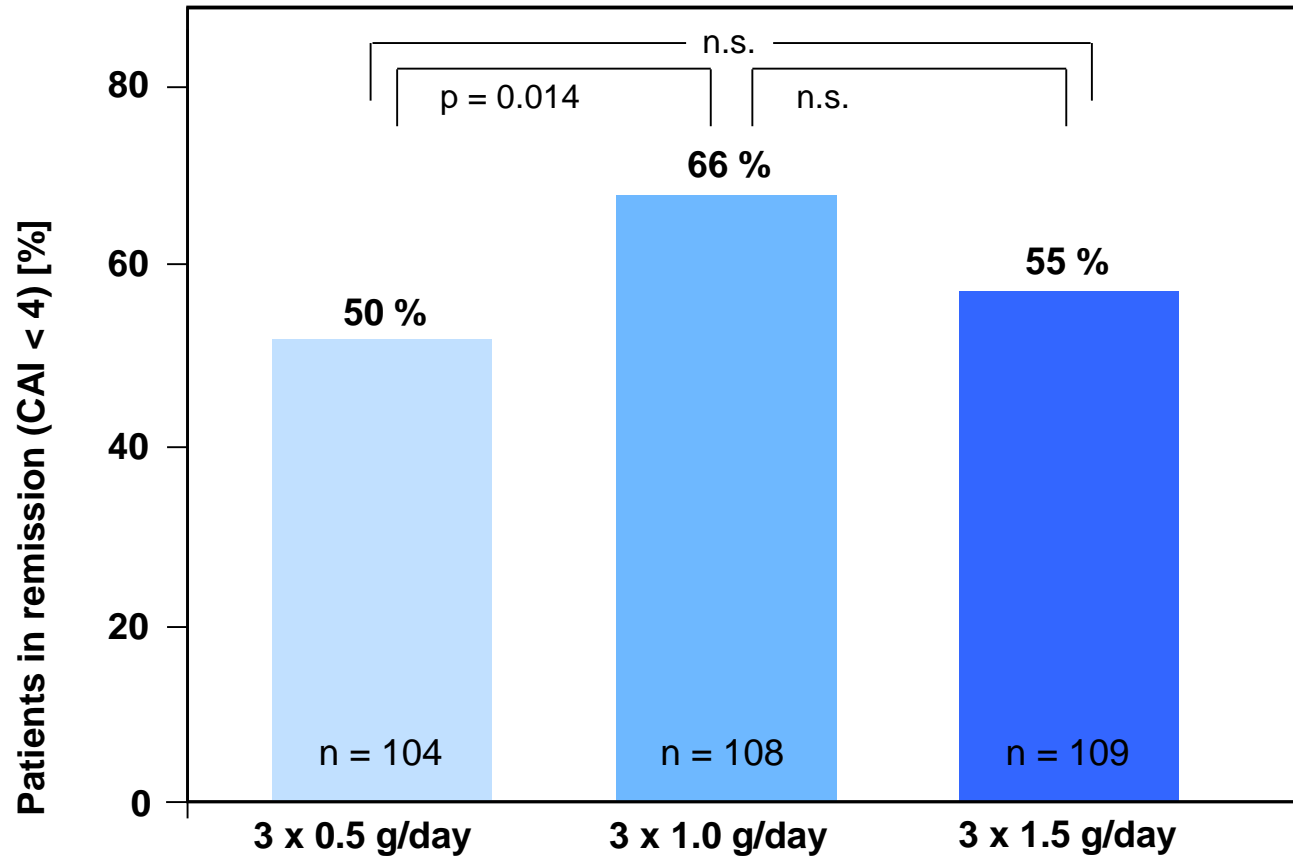


Navození endoskopické remise u pacientů s lehkou až středně těžkou UC v 8. týdnu terapie Salofalk tbl. vs. Salofalk grandule podle lokalizace v tlustém střevě.

Pooled, subgroup analysis of patients with different disease localisations from 4 phase III trials

Leifeld et al. (2011)

Nad dávku 3g 5ASA/d není již ovlivněna klinická remise



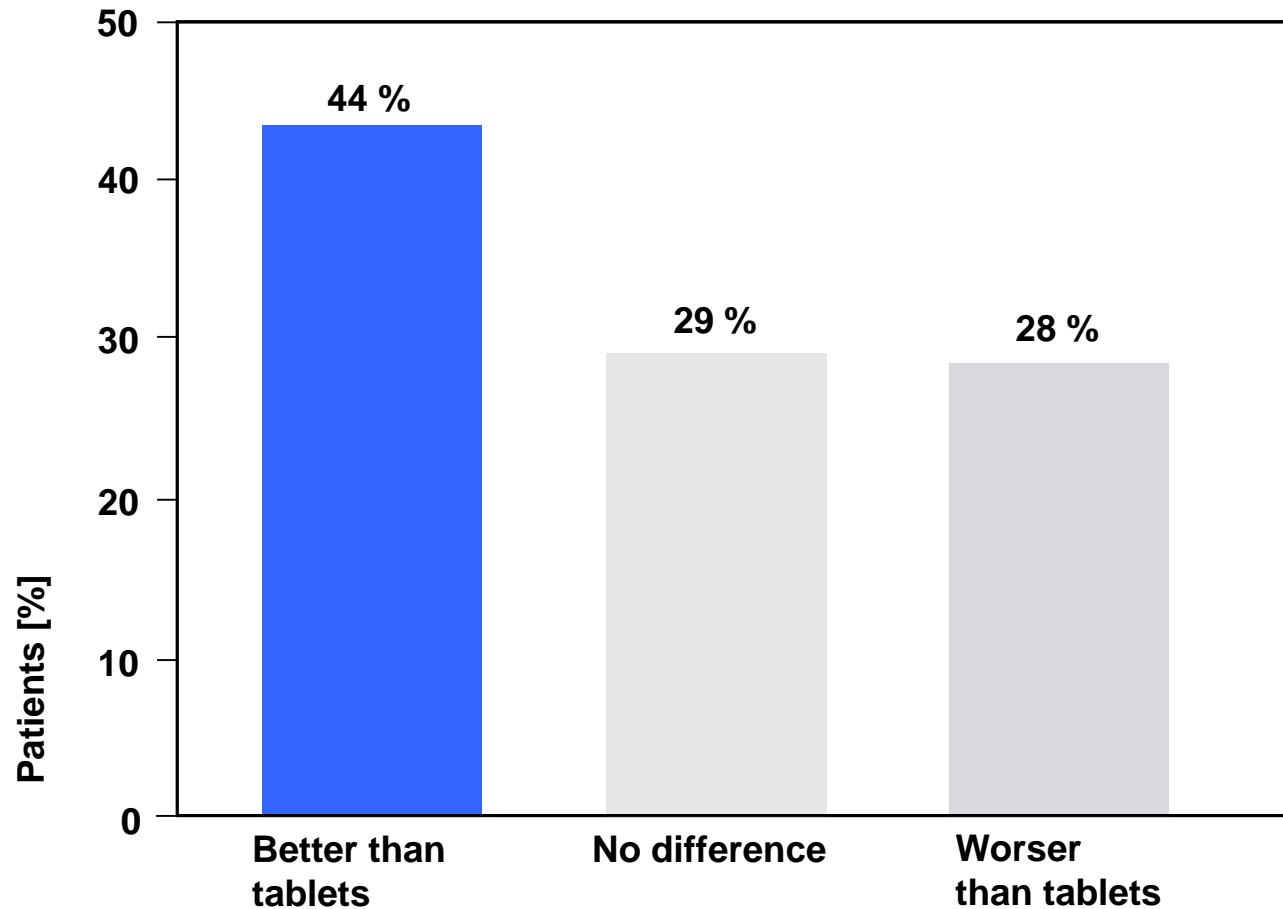
Pacienti s lehou až středně těžkou UC, po 8 týdnech léčby 5ASA granule.

Double-blind, randomised, dose-finding study in active ulcerative colitis comparing 3 x 0.5 g/day, 3 x 1 g/day and 3 x 1.5 g/day

Kruis et al. (2003)

Salofalk®
Granules dose

Většina pacientů se zkušeností s 5ASA tbl. dále preferuje granule

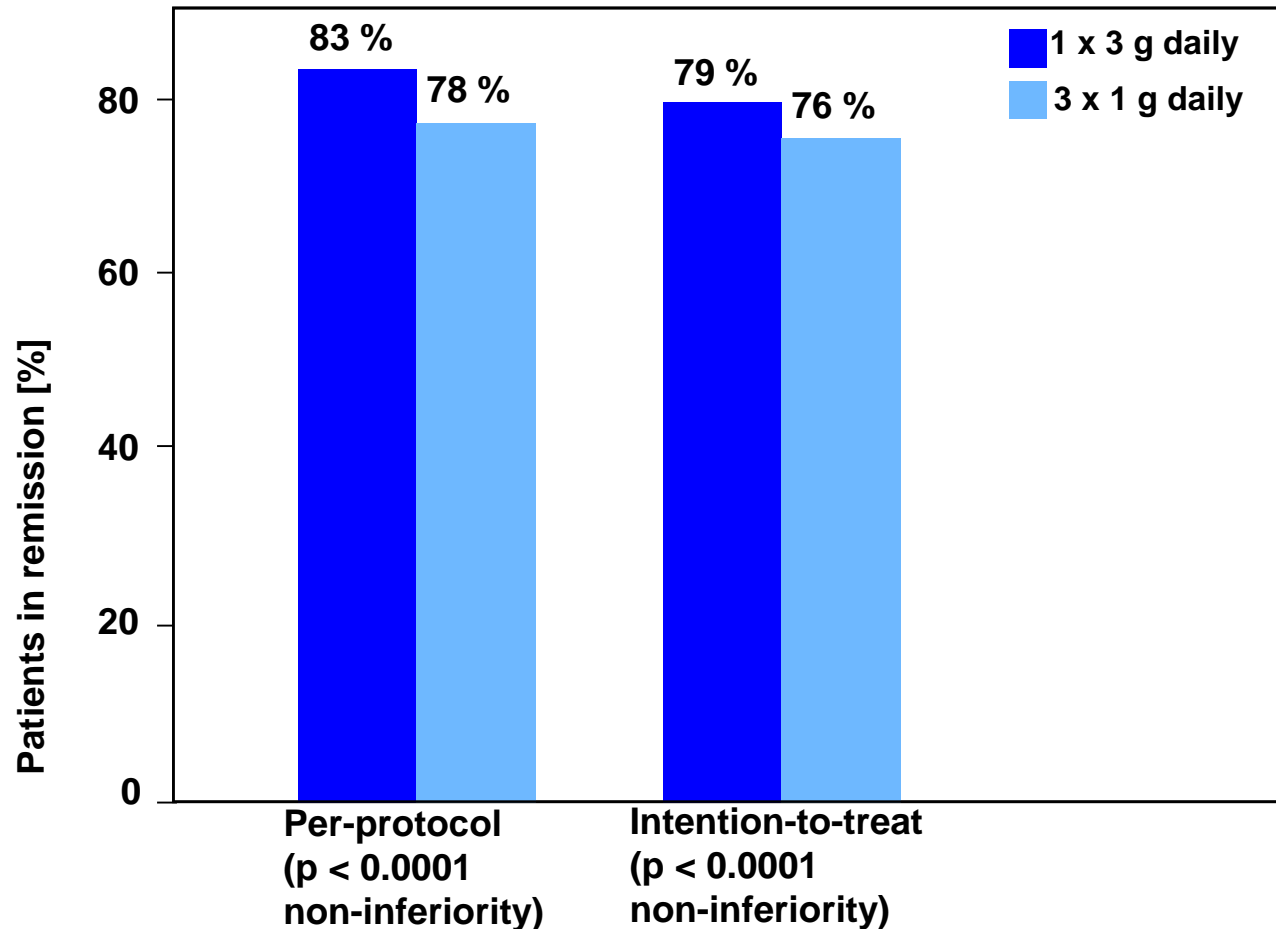


Hodnocení pacientů
tablety vs. granule

**Double-blind,
randomised, dose-
finding study
in active ulcerative
colitis comparing 3 x
0.5 g/day, 3 x 1 g/day
and 3 x 1.5 g/day**

Kruis et al. (2003)

Léčba 1x3g/d je v navození klinické remise stejně efektivní jako léčba 3x1g/d.

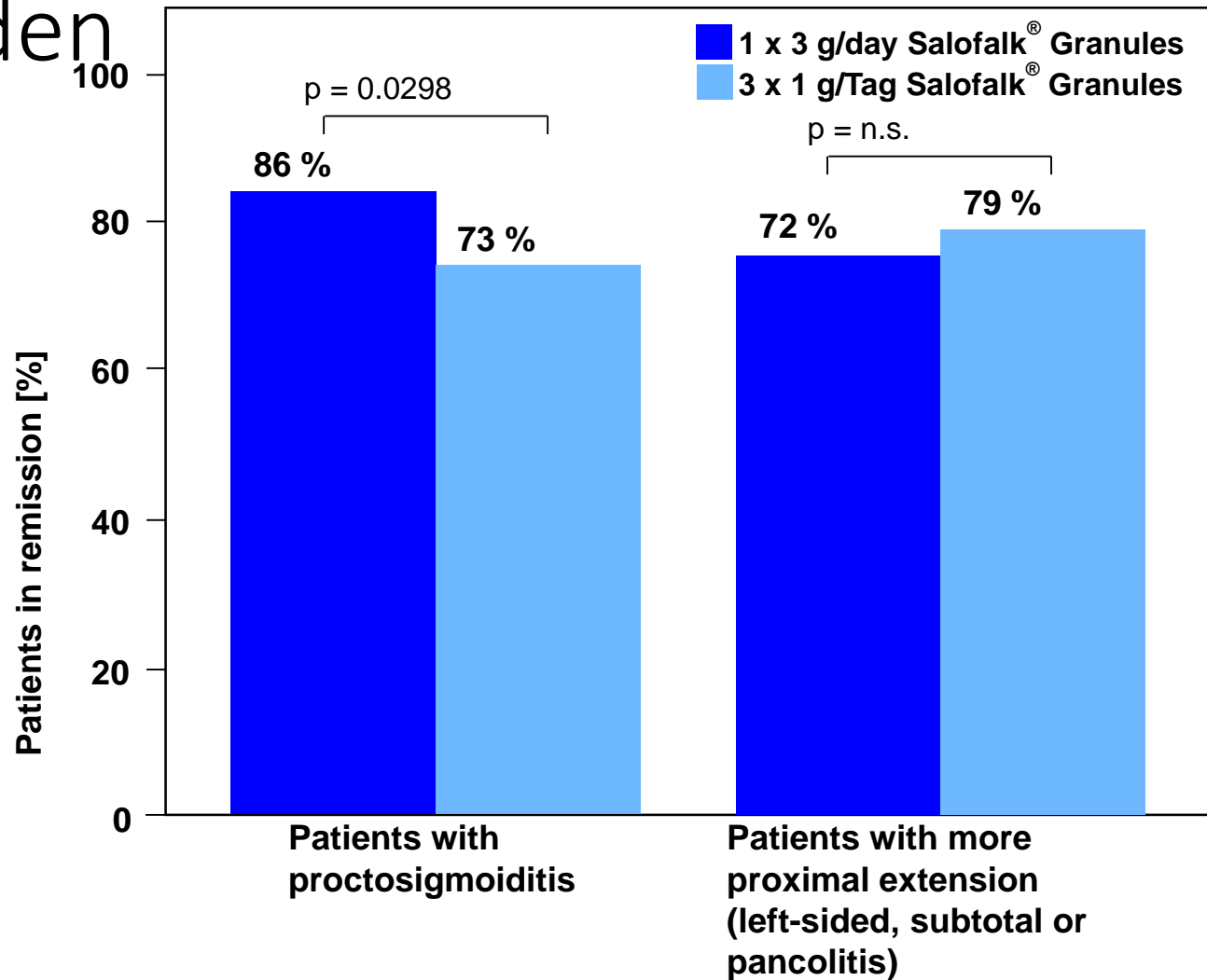


Pacienti s lehou až středně těžkou UC, po 8 týdnech léčby 5ASA granule.

Double-blind, randomised, double-dummy study comparing once-daily vs. three-times-daily dosing in active ulcerative colitis

[Kruis et al. \(2009\)](#)

U pacientů s postižením rekta a sigmatu je procento dosažení klinické remise **signifikantně vyšší** při terapii 1x3g/den

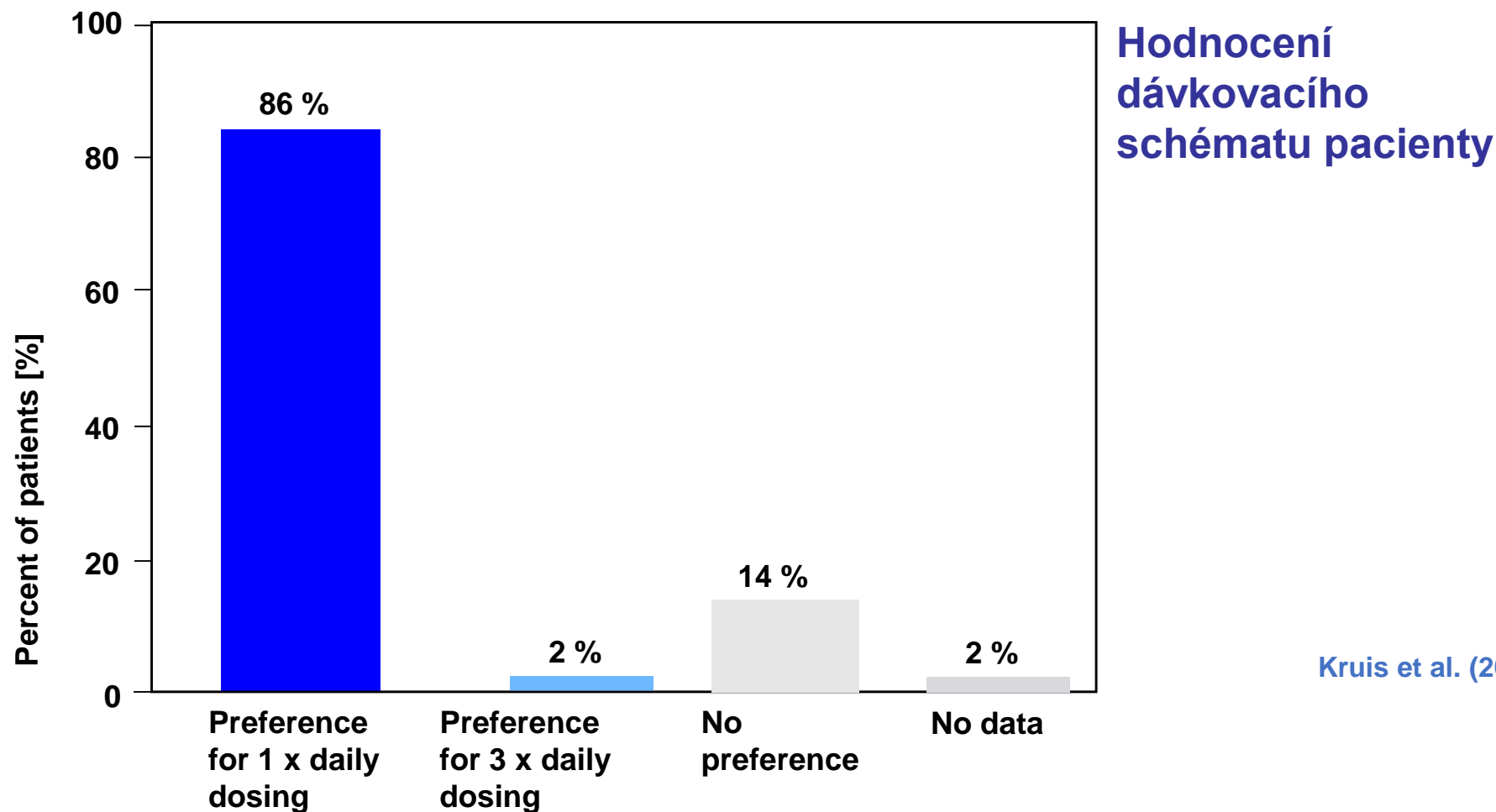


Subgroup analysis:
Patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis of different disease localisation after 8 weeks' treatment with 3 g/day Salofalk® Granules once-daily or in 3 divided doses

Kruis et al. (2009)

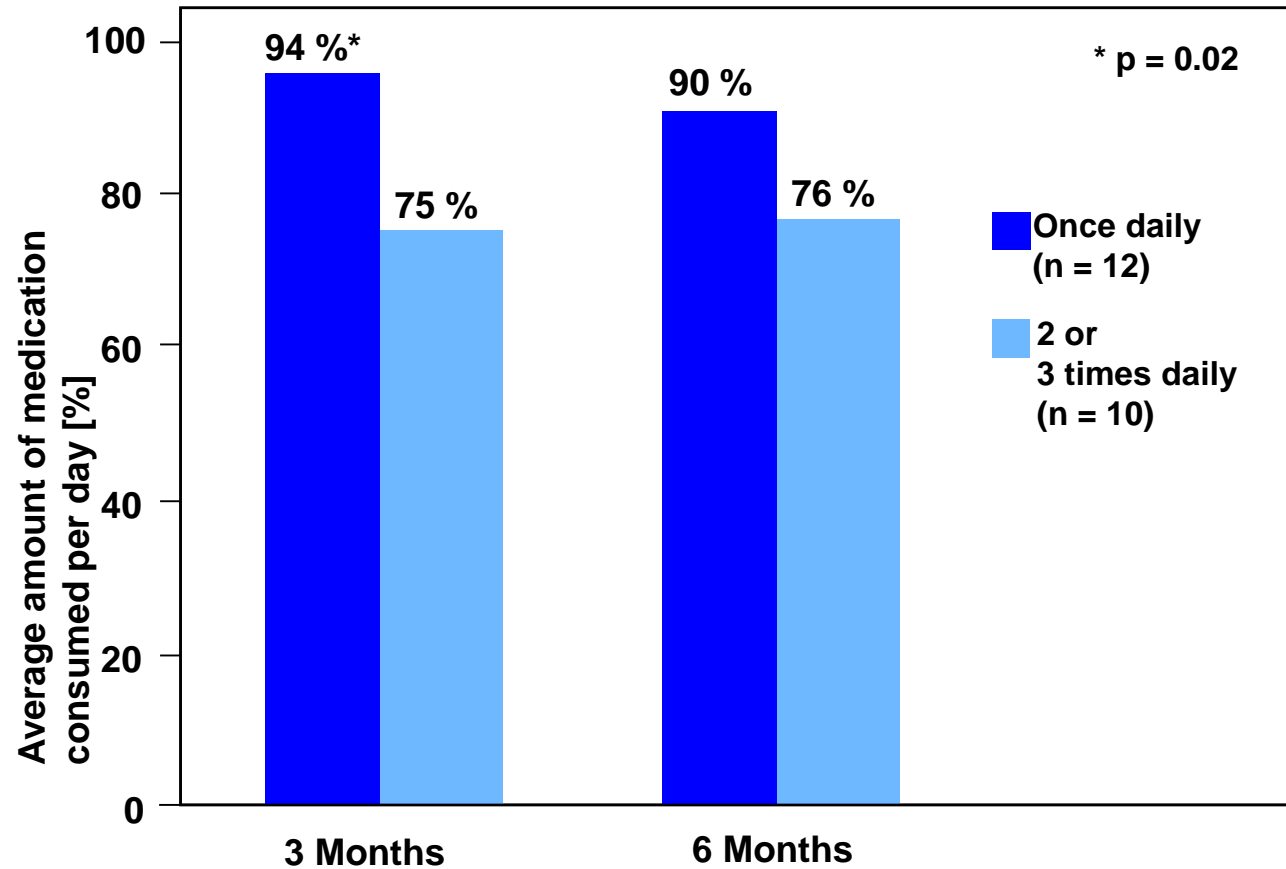
Pozn: Obdobné výsledky i Leifeld 2011

Pacienti preferují dávkování 1x denně.



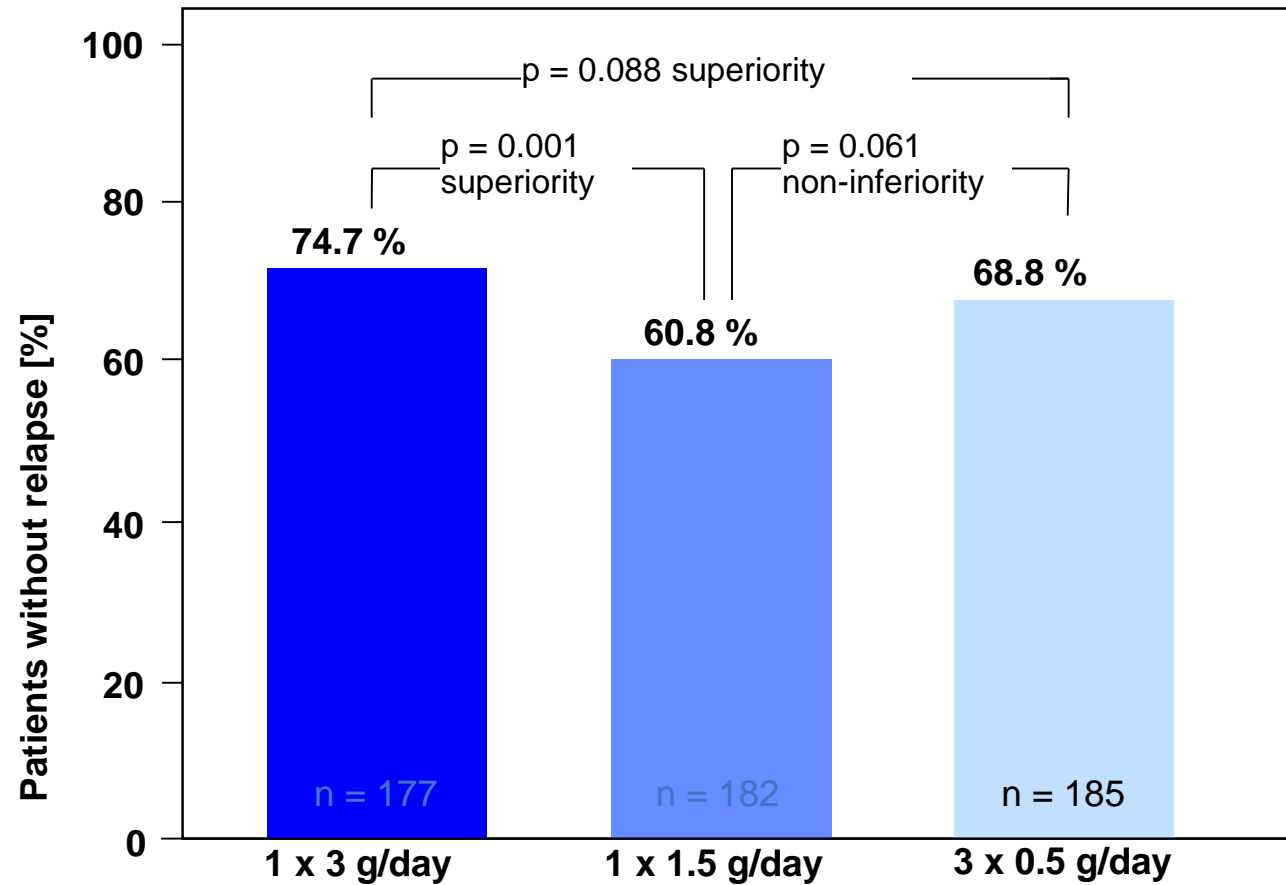
Kruis et al. (2009)

Terapie 1x denně je spojena s vyšší compliance



Kane et al. (2003)

Dávka granulí 1x3g denně s největším efektem v udržovací terapii



Pacienti s lehkou až středně těžkou UC v remisi po 12 měsících terapie 5ASA granule v různých dávkách.

1 year, multicenter, double-blind, double-dummy dose-finding study for maintenance therapy of ulcerative colitis

Kruis et al. (2011)

Salofalk® Granules
dose

Závěr

- Forma 5ASA v granulích je efektivní v terapii UC.
- 5ASA granule v porovnání s tabletami efektivnější v léčbě pacientů s UC s postižením rekta a sigmatu.
- Optimální dávka k navození remise u lehké až středně těžké kolitidy 3g/den.
- Dávkování 1x3g/d ve formě granulí je u pacientů s aktivním UC s postižením rekta a sigmatu efektivnější než dávkování 3x1g.
- V udržovací léčbě je efektivnější dávka 5ASA granule 1x3g/d ve srovnání s jinými dávkovacími schématy.
- Adherence k léčbě je vyšší při terapii granulemi a při dávkování 1x denně.

