

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Asacol 400 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 400 mg mesalatsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 76,4 mg laktoosia, ks. kohta 4.4.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Punaruskea päällystetty kapselitabletti, jonka paino on noin 547,9 mg ja koko 14,8 x 6,0 x 6,6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Asacol-tabletit on tarkoitettu:

Aktiivivaiheen tulehduksen hoito haavaisen paksusuolitulehduksen, idiopaattisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin yhteydessä. Pitkäaikainen estohoito ohutsuolen loppuosan ja paksusuolen tulehduksellisten suolistosairauksien yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavanomainen annos on 1,6–2,4 g mesalatsiinia kerran vuorokaudessa tai jaettuna 2–3 annokseen. Aktiivin taudin hoidossa annos voidaan suurentaa 4,8 g:aan (12 tablettiin) jaettuna 2–3 annokseen vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Tavanomaista annosta voidaan käyttää, ellei potilaalla ole maksan tai munuaisten vaikea vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tutkimuksia ei ole tehty iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Lääkkeen tehosta lapsille (6–18-vuotiaat) on vain niukasti tutkittua tietoa.

Yli 6-vuotiaat lapset

- *Aktiivinen sairaus:* Annos on määritettävä yksilöllisesti, aloitetaan annoksella 30–50 mg/kg/vrk jaettuna useaan antokertaan. Suurin vuorokausiannos: 75 mg/kg/vrk jaettuna useaan annokseen. Kokonaisannos ei saa ylittää 4 g/vrk.
- *Ylläpitohoito:* Annos on määritettävä yksilöllisesti, aloitetaan annoksella 15–30 mg/kg/vrk jaettuna useaan antokertaan. Kokonaisannos ei saa ylittää 2 g/vrk.

Yleisesti ottaen suositellaan, että lapsille, joiden paino on enintään 40 kg, annetaan puolet aikuisten annoksesta ja yli 40 kg:n painoisille lapsille annetaan tavanomainen aikuisten annos.

Antotapa

Suun kautta.

Käyttöohjeet

Tabletit täytyy niellä kokonaisina ja ottaa yhdessä veden kanssa ennen ruokailua. Tabletteja ei saa purra, murskata tai rikkoa ennen nielemistä. Jos yksi tai useampia annoksia unohtuu ottaa, seuraava annos tulee ottaa normaalina ottoajankohtana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Tiedetty yliherkkyys salisylaateille
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (munuaisten filtraationopeus alle 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoitoa ja hoidon aikana tehdään hoitavan lääkärin harkinnan mukaan verikokeita (verenkuva ja erittelylaskenta, maksan toimintakokeet, kuten ALAT- ja ASAT-arvot, seerumin kreatiniini) ja virtsakokeita (liuskatestit). On suositeltavaa kontrolloida tutkimukset 14 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen vielä 2–3 kertaa 4 viikon välein.

Jos löydökset ovat normaalit, kontrollitutkimuksia tehdään 3 kk välein. Jos ilmenee uusia oireita, tutkimukset on uusittava välittömästi.

Munuaisten vajaatoiminta

Asacol-tabletteja ei pidä käyttää potilaille, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta tulee noudattaa niiden potilaiden hoidossa, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus on suurentunut tai joilla on proteiuria. Mesalatsiinin aiheuttamaa nefrotoksisuutta tulee epäillä potilailla, joiden munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana.

Kaikkien potilaiden munuaisten toiminnan tutkimista suositellaan ennen Asacol-hoidon aloittamista ja vuosittain Asacol-hoidon aikana. Lyhyet seurantavälit Asacol-hoidon alussa paljastavat harvinaisen, akuutin allergisen munuaisten toiminnan heikkenemisen. Asacol-hoito tulee lopettaa välittömästi, jos munuaisten toiminnan heikkeneminen on ilmeistä, ja potilaan tulee ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin neuvojen saamiseksi.

Nefrolitiaasi

Nefrolitiaasitapauksia on raportoitu mesalatsiinin käytön yhteydessä koskien myös munuaiskiviä, jotka ovat 100 prosenttisesti mesalatsiinia. On suositeltavaa varmistaa riittävä nesteen saanti hoidon aikana.

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Mesalatsiinin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vakavien ihoreaktioiden oireita ja löydöksiä, kuten ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Verisolujen tuotannon häiriö

Hyvin harvinaisia, vakavia verisolujen tuotannon häiriöitä on raportoitu. Asacol-hoito on lopetettava välittömästi, jos verisolujen tuotannon häiriötä epäillään tai se on ilmeistä (selittämätön verenvuoto, verenpurkauma, purppura, anemia, jatkuva kuumeilu tai kurkkukipu). Potilaan tulee ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin neuvojen saamiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Kohonneita maksaentsyymien pitoisuuksia on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu mesalatsiinilla. Varovaisuutta suositellaan, jos Asacol-hoitoa annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Sydämen yliherkkyysoireet

Mesalatsiinin aiheuttamia sydämen yliherkkyysoireita (myo- ja perikardiittia) on raportoitu harvoin Asacol-hoidon yhteydessä. Jos mesalatsiini on aiemmin aiheuttanut sydämen yliherkkyysoireita, Asacol-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuutta tulee noudattaa potilaiden hoidossa, joilla aiemmin on ollut allergiaperäinen myo- tai perikardiitti aiheuttajasta riippumatta.

Keuhkosairaus

Potilaita, joilla on jokin keuhkosairaus, erityisesti astma, on seurattava hyvin huolellisesti Asacol-tablettien käytön aikana.

Yliherkkyys sulfasalatsiinille

Potilaille, joilla on esiintynyt haittavaikutuksia sulfasalatsiinia sisältäville valmisteille, hoito tulee aloittaa vain lääkärin tarkassa seurannassa. Hoito on välittömästi lopetettava, jos ilmenee akuutteja intoleranssioireita, kuten vatsakrampit, akuutti vatsakipu, kuume, vaikea päänsärky tai ihottuma.

Maha- ja pohjukaissuolihaava

Jos potilaalla on maha- tai pohjukaissuolihaava, hoito tulee aloittaa varovaisuutta noudattaen.

Virtsan värjäytyminen

Mesalatsiini voi aiheuttaa virtsan värjäytymisen punaruskeaksi, kun se on ollut kontaktissa natriumhypokloriitin kanssa (esim. WC:ssä, joka on pesty natriumhypokloriitilla, jota tietyt valkaisevat puhdistusaineet sisältävät).

Tabletteja ulosteessa

Jonkin verran on raportoitu, että ulosteesta on löytynyt hajoamattomia tabletteja. Hajoamattomat tabletit ovat joissakin tapauksissa suurimmaksi osaksi tyhjiä tabletin päällystekuoria. Asacol 400 mg enterotablettien sisältö vapautuu, vaikka osa päällysteestä jää hajoamatta. Kun pH 7,0 saavutetaan, päällyste halkeilee riittävästi, jotta mesalatsiini vapautuu tabletista. Tämä vaihe on palautumaton tästä eteenpäin, ja täten mesalatsiinia vapautuu jatkuvasti ja riippumattomasti suolen pH:sta. Jos hajoamattomia tabletteja havaitaan toistuvasti ulosteessa, potilaan tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.

Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita, ja tätä lääkettä tulee määrätä vain niille potilaille, joiden maksan ja munuaisten toiminta on normaali tai lievästi tai kohtalaisesti (ei vaikeasti) heikentynyt, ks. kohta 4.3.

Pediatriset potilaat

Lääkkeen tehosta lapsille (6–18-vuotiaat) on vain niukasti tutkittua tietoa, ks. kohta 4.2.

Asacol sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukooosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Asacol sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

On vähäistä näyttöä, että mesalatsiini saattaisi heikentää varfariinin antikoagulanttivaikutusta.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia tai tioguaaniinia, on otettava huomioon, että atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin tai tioguaaniinin vaikutukset luuytimen toimintaan saattavat voimistua. Henkeä uhkaavia infektoita voi esiintyä. Potilaita tulee seurata tarkasti, jotta infektion ja myelosuppression oireet havaitaan. Hematologisia parametrejä, erityisesti leukosyyttien ja lymfosyyttien määrää, tulee seurata säännöllisesti (viikoittain), erityisesti näiden lääkkeiden yhdistelmähoidon alussa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Asacol-valmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille. Tiedot rajallisesta määrästä (627) raskaana olevia naisia, jotka altistuivat mesalatsiinille, eivät kuitenkaan viittaa mesalatsiinin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Kuitenkin jotkut tutkimukset ovat osoittaneet lisääntynyttä ennenaikaisesti syntyneiden lasten osuudessa ja alentuneita syntymäpainoja niillä lapsilla, joiden äitejä hoidettiin mesalatsiinilla raskauden aikana. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa.

Yhdessä tapauksessa, jossa suuria mesalatsiiniannoksia (2–4 g suun kautta) käytettiin pitkiä aikoja raskauden aikana, vastasyntyneellä todettiin munuaisten vajaatoimintaa.

Eläinkokeissa, joissa mesalatsiinia annosteltiin suun kautta, ei ole ilmaantunut suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen. Asacol-tabletteja tulee käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit.

Imetys

N-asetyyli-5-aminosalisyylihappo ja vähemmässä määrin myös mesalatsiini erittyvät rintamaitoon. Tämän kliinistä merkittävyyttä ei ole arvioitu. Imetyksen aikaisesta käytöstä on toistaiseksi vain vähän kokemusta. Yliherkkyysoireita, kuten vastasyntyneen ripulia, ei voida poissulkea. Siksi Asacol-tabletteja saa käyttää imetyksen aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Jos imetettävälle vastasyntyneelle kehittyy ripulia, imetys on lopetettava.

Hedelmällisyys

Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole todettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Asacol-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusyhteenveto

Elinspesifisiä haittavaikutuksia sydämeen, keuhkoihin, maksaan, munuaisiin, haimaan, ihoon ja ihonalaiseen kudokseen on raportoitu.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä sulfasalatsiinille, hoito tulee välittömästi lopettaa, jos potilaalla esiintyy akuutteja intoleranssioireita, kuten vatsakramppeja, akuuttia vatsakipua, kuumetta, vaikeaa päänsärkyä tai ihottumaa (ks. kohta 4.4).

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.4).

b) Yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu kliinisiin tutkimuksiin, spontaaneihin ilmoituksiin ja kirjallisuuteen.

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: eosinofilia (osana allergista reaktiota)

Hyvin harvinainen: veriarvojen muutokset (aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia).

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: yliherkkyysoireyhtymät, kuten allerginen ihottuma, lääkekuume, *lupus erythematosus* -oireyhtymä, pankoliitti.

Hermosto

Melko harvinainen: parestesiat

Harvinainen: pääsärky, heitehuimaus

Hyvin harvinainen: perifeerinen neuropatia.

Sydän

Harvinainen: myokardiitti, perikardiitti.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (mukaan lukien dyspnea, yskä, keuhkoputkien supistuminen, alveoliitti, keuhkoeosinofilia, keuhkoinfiltraatio, pneumoniitti) interstitiaalinen pneumonia, eosinofiilinen pneumonia, keuhkojen toimintahäiriö

Tuntematon: keuhkopussitulehdus.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: dyspepsia

Harvinainen: vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, oksentelu, pahoinvointi

Hyvin harvinainen: akuutti haimatulehdus.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: epänormaalit maksan toimintakokeet (transaminaasiarvojen ja sapsen erittymishäiriöön viittaavien arvojen suureneminen), maksatulehdus, kolestaattinen hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: ihottuma

Melko harvinainen: urtikaria, kutina

Harvinainen: valoherkkyys*

* ks. kohta c)

Hyvin harvinainen: hiustenlähtö.

Tuntematon: yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin harvinainen: lihaskipu, nivelkipu

Tuntematon: lupuksen kaltainen oireyhtymä, johon liittyvät hallitsevina oireina perikardiitti ja pleuroperikardiitti sekä ihottuma ja nivelkivut.

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin harvinainen: munuaistoiminnan huononeminen (mm. akuutti ja krooninen interstiaalinefriitti ja munuaisten vajaatoiminta); nefrootinen oireyhtymä; munuaisten vajaatoiminta, joka voi parantua, kun hoito lopetetaan.

Tuntematon: nefrolitiaasi**

**katso kohta 4.4.lisätietoja varten

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinainen: oligospermia (palautuva).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: kuume, rintakipu

Tuntematon: intoleranssi mesalatsiinille, johon liittyy C-reaktiivisen proteiinin lisääntyminen ja/tai sairauden oireiden paheneminen.

Tutkimukset

Tuntematon: kohonnut veren kreatiniinipitoisuus, painonlasku, pienentynyt kreatiniinipuhdistuma, kohonnut amylaasipitoisuus, suurentunut punasolujen sedimentaationopeus, kohonnut lipaasipitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus.

c) Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Jotkin edellä mainituista haittavaikutuksista todennäköisemmin liittyvät tulehdukselliseen suolistosairauteen (IBD) kuin Asacol-lääkehoitoon. Tämä koskee erityisesti ruoansulatuskanavaan liittyviä haittavaikutuksia ja nivelkipuja.

Luuytimen depression aiheuttaman verisolujen tuotannon häiriön välttämiseksi potilaita tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Mesalatsiinin ja myelosuppressiivisten lääkkeiden, kuten atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin tai tioguaaniinin, samanaikaisen käytön aikana voi esiintyä henkeä uhkaavia infektioita (ks.kohta 4.5).

Valoherkkyys

Vakavammista reaktioista on ilmoitettu potilailla, joilla on aiempi ihosairaus, kuten atooppinen ihotulehdus tai atooppinen ihottuma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain harvoja raportteja (esim. suuri annos mesalatsiinia suun kautta itsemurhatarkoitukseen), jotka eivät viittaa munuais- tai maksatoksisuuteen. Spesifistä vasta-ainetta

mesalatsiinin yliannostukselle ei ole, ja hoito on oireenmukaista ja elintoimintojen tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolistotulehdusten lääkkeet, ATC-koodi: A07EC02.

Vaikutusmekanismi

Asacol-enterotabletit sisältävät mesalatsiinia eli 5-aminosalisyylihappoa, joka vaikuttaa anti-inflammatorisesti mekanismilla, jota ei ole täysin selvitetty.

Mesalatsiini estää liuskatumaisten valkosolujen migraatiota ja solujen lipo-oksigenaasia pitoisuuksilla, jotka saavutetaan paksusuolella hoidon aikana. Tällöin suolen seinämän makrofageissa tapahtuva proinflammatoristen leukotrieenien (LTB₄:n ja 5-HETE:n) tuotanto estyy.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Mesalatsiini estää koeolosuhteissa myös syklo-oksigenaasia ja täten tromboksaani B₂:n ja prostaglandiini E₂:n vapautumista, mutta tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma. Mesalatsiini estää verihiiutaleita aktivoivan tekijän (PAF:n) muodostumista. Mesalatsiinilla on hiljattain osoitettu aktivoivan PPAR- γ -tumareseptoreja, joilla on osuutta suolen tulehdusreaktioissa. Mesalatsiini toimii myös antioksidanttina; sen on osoitettu vähentävän reaktiivisten happituotteiden syntyä ja toimivan vapaiden radikaalien sieppaajana.

Haavainen paksusuolitulehdus lisää lievästi paksusuolisyövän (CRC) riskiä. Mesalatsiinin vaikutukset kokeellisissa malleissa ja potilailta saaduissa koepaloissa tukevat sitä, että mesalatsiini estää paksusuolitulehdukseen liittyvää paksusuolisyöpäriskiä säätelämällä tulehdusriippuvia ja ei-riippuvaisia signaalireittejä. Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvästä paksusuolisyöpäriskistä tehtyjen väestötutkimusten meta-analysien kliininen tieto mesalatsiinin riski-hyötyosuudesta on kuitenkin epäjohdonmukainen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Asacol-enterotabletit on päällystetty pH-herkällä polymeerillä, joka sallii mesalatsiinin vapautumisen vain pH:ssa yli 7 eli ohutsuolen loppuosassa ja paksusuolella. Asacol-tabletit on suunniteltu siten, että mesalatsiinin imeytyminen minimoituu ruoansulatuskanavassa.

Kerta-annos (6 Asacol 400 mg enterotablettia) terveille vapaaehtoisille otettuna ruoan kanssa suurensi mesalatsiinin C_{max}-arvon 2,4-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,6-kertaiseksi verrattuna paastotilanteeseen. t_{max}-arvon mediaani oli 22 tuntia ruoan kanssa otettuna ja 10 tuntia otettuna paastotilanteessa.

Jakautuminen

Noin 43 % mesalatsiinista ja 78 % N-asetyylimosalatsiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Annoksesta noin 75 % jää suolen onteloon ja limakalvoille. Keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus (V_d) oli 12,1 l/kg. Pieniä mesalatsiini- ja N-asetyylimosalatsiinipitoisuuksia on havaittu ihmisen rintamaidossa. Tämän kliinistä merkitystä ei ole arvioitu.

Biotransformaatio

Mesalatsiini metaboloituu sekä suolen limakalvolla että maksassa inaktiiviseksi metaboliitiksi N-asetyylimosalatsiiniksi. Virtsaan erittymistulosten perusteella imeytyneestä annoksesta erittyi > 95 % metaboliitteina. 2,4 g:n kerta-annos Asacol 400 mg enterotabletteja terveille vapaaehtoisille otettuna ruoan kanssa suurensi N-asetyylimosalatsiinia C_{max}-arvon 1,6-kertaiseksi verrattuna paastotilanteeseen. AUC-arvo pysyi ennallaan.

Eliminaatio

Mesalatsiini poistuu pääosin ulosteen ja virtsan mukana mesalatsiinina ja N-asetyylimetaboliittina. Noin 30 % annoksesta erittyi virtsaan 60 tunnin kuluessa otettuna ruoan yhteydessä ja 25 % otettuna paastotilanteessa, pääasiassa N-asetyylimesalatsiinina (90 % ruoan kanssa otettuna ja yli 95 % paaston yhteydessä) sekä kantayhdisteenä. Mesalatsiinin puoliintumisajan mediaani oli 20 tuntia (vaihteluväli 5–77 tuntia).

Lineaarisuus/epälineaarisuus

Cross-over-tutkimuksessa 3 koejakson aikana Asacol 400 mg enterotabletti suun kautta eri annoksina 6 tunnin välein (mesalatsiinin vuorokausiannos: 3 200 mg, 4 800 mg, 6 400 mg) osoitti, että näissä kolmessa annoksessa mesalatsiinin imeytyminen ja eliminaatiokinetiikka ovat annoksesta riippumattomia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti
Talkki
Povidoni 25000
Metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)
Trietyylisitraatti
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä tabletit alle +25 °C:ssa alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

100 tablettia PVC-alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa 10 x 10 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
SE-167 51 Bromma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11344

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 30.12.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Asacol 400 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 400 mg mesalazin.

Hjälpämne med känd effekt: 76,4 mg laktos, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Rödbruna dragerade kapselformade tabletter med en vikt på cirka 547,9 mg och storlek 14,8 x 6,0 x 6,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Asacol-tabletter är avsedda för:

Behandling av inflammation i den aktiva fasen vid ulcerös kolit, idiopatisk kolit och Crohns sjukdom. Långvarig förebyggande behandling vid inflammatoriska tarmsjukdomar i nedre delen av tunntarmen och i tjocktarmen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vanlig dos är 1,6–2,4 g mesalazin en gång dagligen eller uppdelat i 2–3 doser. Vid behandling av aktiv sjukdom kan dosen ökas till 4,8 g (12 tabletter) per dygn uppdelat i 2–3 doser.

Äldre patienter

Den vanliga dosen kan användas såvida lever- eller njurfunktion inte är kraftigt nedsatt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Inga studier på äldre patienter har genomförts.

Pediatrik population

Det finns endast begränsade data om läkemedlets effekt hos barn (6–18 år).

Barn över 6 år

- *Aktiv sjukdom:* Dosen bestäms individuellt med start från 30–50 mg/kg/dygn i uppdelade doser. Den högsta dygnsdosen är 75 mg/kg/dygn i uppdelade doser. Totaldosen ska inte överstiga 4 g/dygn.
- *Underhållsbehandling:* Dosen bestäms individuellt med start från 15–30 mg/kg/dygn i uppdelade doser. Totaldosen ska inte överstiga 2 g/dygn.

Generellt rekommenderas att halv vuxendos ges till barn med kroppsvikt upp till 40 kg; normal

vuxendos till barn över 40 kg.

Administreringssätt

Oral användning.

Bruksanvisning

Tabletterna ska sväljas hela med vatten före måltid. De ska inte tuggas, krossas eller brytas innan de sväljs. Om en eller flera doser har missats ska nästa dos tas som vanligt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Känd överkänslighet mot salicylater.
- Svår leverfunktionsnedsättning.
- Svår njurfunktionsnedsättning (glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Kontroll av blodprover (differentierad blodstatus; leverfunktionstester såsom ALAT eller ASAT; serumkreatinin) och urinstatus (urinstickor) ska utföras före och under behandlingen, enligt behandlande läkares bedömning. Som en riktlinje rekommenderas kontroller 14 dagar efter påbörjad behandling och därefter ytterligare 2 eller 3 gånger med 4 veckors intervall.

Om proverna är normala kan uppföljningsprover tas var 3:e månad. Om nya symtom uppkommer ska prover tas omgående.

Njurfunktionsnedsättning

Asacol bör inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förhöjt kreatininhalt i serum eller proteinuri. Mesalazin-inducerad nefrotoxicitet bör misstänkas hos patienter vars njurfunktion försämras under behandlingen.

Det rekommenderas att njurfunktionen undersöks hos alla patienter före behandling med Asacol och årligen därefter. Med hjälp av täta kontroller i början av Asacol-behandlingen kan man upptäcka en sällsynt akut allergisk njurfunktionsnedsättning. Behandlingen med Asacol ska omedelbart avbrytas om njurfunktionsnedsättning konstateras, och patienten ska genast kontakta läkare för rådgivning.

Nefrolitiasis

Fall av nefrolitiasis har rapporterats vid användningen av mesalazin, inklusive njurstenar med ett mesalazinnehåll på 100 %. Det rekommenderas att se till att tillräcklig mängd vätska intas under behandlingen.

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling.

Mesalazin ska sättas ut vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinnelesioner eller något annat tecken på överkänslighet.

Rubbad produktion av blodceller

Allvarliga rubbningar i produktion av blodceller har rapporterats i mycket sällsynta fall. Behandling med Asacol ska avbrytas omedelbart om det finns misstanke om eller bevis på rubbad produktion av blodceller (oförklarlig blödning, blåmärken, purpura, anemi, ihållande feber eller halsont) och patienten ska omedelbart kontakta läkare för rådgivning.

Leverfunktionsnedsättning

Rapporter på förhöjda leverenzymnivåer har förekommit hos patienter som behandlats med mesalazin. Försiktighet rekommenderas om Asacol administreras till patienter med leverfunktionsnedsättning.

Överkänslighetsreaktioner i hjärtat

Mesalazin-inducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myo- och perikardit) har i sällsynta fall rapporterats med Asacol. Om mesalazin tidigare har inducerat en överkänslighetsreaktion i hjärtat får Asacol inte återinsättas. Försiktighet ska iaktas hos patienter med tidigare allergirelaterad myo- eller perikardit oavsett ursprung.

Lungsjukdom

Patienter med lungsjukdom, speciellt astma, ska övervakas mycket noga under behandling med Asacol.

Överkänslighet mot sulfasalazin

För patienter som tidigare fått biverkningar vid behandling med sulfasalazin ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning. Behandlingen måste avbrytas omedelbart om akuta symtom på intolerans, såsom kramper i buken, akut buksmärta, feber, svår huvudvärk och hudutslag, förekommer.

Mag- eller duodenalsår

Försiktighet rekommenderas om behandlingen inleds hos patienter med mag- eller duodenalsår.

Missfärgning av urinen

Mesalazin kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen efter kontakt med natriumhypokloritblekmedel (t ex i toaletter rengjorda med natriumhypoklorit som finns i vissa blekmedel).

Tabletter i avföring

Det finns ett begränsat antal rapporter om intakta tabletter i avföringen. Det som verkar vara intakta tabletter kan ibland vara tomma skal av de dragerade tableterna. Innehållet i Asacol 400 mg enterotabletter frigörs även om en del av drageringen blir intakt. När ett pH-värde på 7,0 uppnås, spricker drageringen och mesalazin börjar frisättas från tabletten. Detta är oreversibelt, vilket möjliggör kontinuerlig frisättning av mesalazin oberoende av tarmens pH. Om intakta tabletter observeras ofta i avföringen, ska patienten kontakta sin läkare.

Äldre patienter

Användning hos äldre ska ske med försiktighet och detta läkemedel ska bara förskrivas till patienter med en normal eller lätt till måttligt (inte svårt) nedsatt lever- eller njurfunktion, se avsnitt 4.3.

Pediatrik population

Det finns endast begränsade data om läkemedlets effekt hos barn (6–18 år), se avsnitt 4.2.

Asacol innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Asacol innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Det finns tecken på att mesalazin kan minska warfarins antikoagulerande effekt.

En möjlig ökning av den myelosuppressiva effekten av azatioprin, 6-mercaptopurin eller tioguanin hos patienter som samtidigt behandlas med något av dessa läkemedel bör beaktas. Livshotande infektioner kan uppstå. Patienter ska övervakas noggrant för tecken på infektion och myelosuppression.

Hematologiska parametrar, särskilt leukocyt- och lymfocytvärden, ska mätas regelbundet (veckovis), särskilt vid initiering av sådan kombinationsbehandling (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av Asacol i gravida kvinnor. Data för ett begränsat antal (627) exponerade gravida kvinnor indikerar emellertid inte några biverkningar orsakade av mesalazin under graviditeten eller på fostret/det nyfödda barnet. Några studier visar dock en ökning i andelen prematura barn och lägre födelsevikt hos barn till mödrar behandlade med mesalazin under graviditet. Hittills finns inga andra exakta epidemiologiska data tillgängliga.

I ett enstaka fall efter långtidsbehandling med en hög mesalazindos (2–4 g peroralt) under graviditeten, rapporterades njursvikt hos det nyfödda barnet.

Djurstudier med peroralt mesalazin indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med tanke på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Asacol ska ges till gravida kvinnor endast då fördelen av behandlingen visats uppväga den eventuella risken.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyra och till en mindre grad mesalazin utsöndras i bröstmjölk. Den kliniska signifikansen av detta har inte fastställts. Hittills finns endast begränsad erfarenhet från ammande kvinnor tillgängliga. Överkänslighetsreaktioner, såsom diarré hos det nyfödda barnet, kan inte uteslutas. Asacol ska därför användas under amning endast då fördelen av behandlingen visats uppväga den eventuella risken. Om barnet som ammas utvecklar diarré ska amningen avslutas.

Fertilitet

Ingen effekt på fertilitet har observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Asacol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Organspecifika biverkningar som påverkar hjärta, lungor, lever, njurar, pankreas, hud och subkutana vävnader har rapporterats.

Behandlingen måste avbrytas omedelbart hos patienter som tidigare har haft en överkänslighetsreaktion mot sulfasalazin om akuta symtom på intolerans uppstår, såsom kramper i buken, akut buksmärta, feber, svår huvudvärk och hudutslag (se avsnitt 4.4).

Allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling (se avsnitt 4.4).

b) Sammanfattning av biverkningar

Frekvensen av biverkningar är baserad på kliniska studier, spontana rapporter och litteratur.

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: eosinofili (som del av en allergisk reaktion).

Mycket sällsynta: förändrade blodvärden (aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni).

Immunsystemet

Mycket sällsynta: överkänslighetsreaktioner, såsom allergiskt exantem, läkemedelsinducerad feber, *lupus erythematosus*-syndrom, pankolit.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: parestesi.

Sällsynta: huvudvärk, svindel.

Mycket sällsynta: perifer neuropati.

Hjärtat

Sällsynta: myokardit, perikardit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: allergiska och fibrotiska lungreaktioner (inkluderande dyspné, hosta, bronkspasm, alveolit, pulmonell eosinofili, lunginfiltrat, pneumonit), interstitiell pneumoni, eosinofil pneumoni, lungfunktionsstörning.

Ingen känd frekvens: pleurit.

Magtarmkanalen

Vanliga: dyspepsi.

Sällsynta: buksmärta, diarré, flatulens, kräkningar, illamående.

Mycket sällsynta: akut pankreatit.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: förändringar i leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser och gallstasvärden), hepatit, kolestatisk hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: utslag.

Mindre vanliga: urtikaria, klåda.

Sällsynta: ljusöverkänslighet*

*se avsnitt c)

Mycket sällsynta: alopeci.

Ingen känd frekvens: läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket sällsynta: myalgi, artralgi.

Ingen känd frekvens: lupusliknande syndrom med perikardit och pleuroperikardit som framträdande symtom såväl som utslag och artralgi.

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta: njurfunktionsnedsättning (inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit och njurinsufficiens), nefrotiskt syndrom, njursvikt som kan vara reversibelt vid utsättande.

Ingen känd frekvens: nefrolitiasis**

* * se avsnitt 4.4 för mer information.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: oligospermi (reversibel).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: feber, bröstsmärta.

Ingen känd frekvens: mesalazinintolerans med ökning av C-reaktivt protein och/eller försämring av sjukdomen.

Undersökningar

Ingen känd frekvens: förhöjt blodkreatinin, viktminskning, sänkt kreatininclearance, ökat amylas, SR-stegring, ökat lipas, förhöjd ureahalt i blodet.

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett okänt antal av ovan nämnda biverkningar har förmodligen samband med underliggande IBD istället för Asacol-medicinering. Detta stämmer framförallt för mag-tarmbiverkningar och artralgi.

För att undvika rubbad produktion av blodceller som ett resultat av benmärgsdepression ska patienter monitoreras noggrant (se avsnitt 4.4).

Under samtidig administrering av mesalazin och myelosuppressiva läkemedel, såsom azatioprin, 6-mercaptopurin eller tioguanin, kan livshotande infektioner förekomma (se avsnitt 4.5).

Ljusöverkänslighet

Mer allvarliga reaktioner har rapporterats hos patienter med befintliga hudsjukdomar, såsom atopisk dermatit och atopiskt eksem.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns endast enstaka rapporter om överdosering (t.ex. suicider med höga orala doser mesalazin), som inte indikerar någon njur- eller levertoxicitet. Det finns inga specifika antidoter och behandlingen är symptomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer, ATC-kod: A07EC02

Verkningsmekanism

Asacol innehåller mesalazin, också känd som 5-aminosalicylsyra, som verkar genom en

antiinflammatorisk mekanism på ett sätt som inte är helt klarlagt.

Mesalazin hämmar migration av polymorfkärniga leukocyter och cellernas lipoxigenas vid koncentrationer som uppnås i tjocktarmen under behandlingen. Produktionen av proinflammatoriska leukotriener (LTB₄ och 5-HETE) i tarmväggens makrofager hämmas därmed.

Farmakodynamisk effekt

I laboratorieförsök har mesalazin inhiberat cyklooxygenas, och därmed också frisättningen av tromboxan B₂ och prostaglandin E₂. Den kliniska relevansen av detta är ej klarlagt. Mesalazin hämmar bildningen av trombocytaktiverande faktor (PAF). Det har nyligen visats att mesalazin aktiverar PPAR- γ -receptorn som motverkar nukleär aktivering av tarmens inflammatoriska reaktion. Mesalazin är också en antioxidant, genom att minska bildningen av reaktiva syreprodukter och fånga upp fria radikaler.

Risken för kolonrektalcancer (CRC) är något förhöjd vid ulcerös kolit. De effekter som observerats av mesalazin i experimentella modeller och ifrån patient-biopsier stödjer att mesalazin förebygger kolit-associerad CRC genom nedreglering av både de inflammationsberoende och de icke-inflammationsberoende signalvägar som är involverade i utvecklingen av kolit-associerad CRC. Data från metaanalyser med populationer ger emellertid en inkonsekvent klinisk information kring risknyttan av mesalazin i karcinogenesen för ulcerös kolit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Asacol enterotabletter är täckta med en pH-känslig polymer som möjliggör frisättningen av mesalazin endast när pH är över 7, dvs. i nedre delen av tunntarmen och i tjocktarmen. De har designats för att minimera absorptionen av mesalazin från magtarmkanalen.

En engångsdos på 6 Asacol 400 mg enterotabletter hos friska frivilliga som intagit föda resulterade i en 2,4-faldig ökning av C_{max} och en 1,6-faldig ökning av AUC för mesalazin jämfört med hos fastande personer. Median t_{max} efter föda var 22 timmar och efter fasta 10 timmar.

Distribution

Ca 43 % mesalazin och 78 % N-acetylmisalazin är bundet till plasmaproteiner. Ca 75 % av den administrerade dosen finns kvar i tarmlumen och slemhinnan. Det skenbara medelvärde för distributionsvolymen (V_d) var 12,1 l/kg. Låga koncentrationer av mesalazin och N-acetylmisalazin har upptäckts i bröstmjolk. Den kliniska betydelsen av detta har inte fastställts.

Metabolism

Mesalazin metaboliseras både av tarmslemhinnan och levern till den inaktiva metaboliten N-acetylmisalazin. Baserat på urinutsöndringsdata utsöndras den absorberade dosen till > 95 % som metaboliter. En enkeldos på 2,4 g Asacol 400 mg enterotabletter hos friska frivilliga som intagit föda resulterade i en 1,6-faldig ökning av N-acetylmisalazin C_{max} jämfört med hos fastande personer. AUC var oförändrad.

Eliminering

Mesalazin elimineras huvudsakligen via urin och faeces i form av mesalazin och N-acetyl-metaboliten. Cirka 30 % av den givna dosen återfanns i urinen inom 60 timmar efter intag av föda och 25 % under fastande förhållanden huvudsakligen som N-acetylmisalazin (90 % respektive mer än 95 %) och som modersubstansen. Median halveringstid för eliminering av mesalazin var 20 timmar (varierande från 5 till 77 timmar).

Linjäritet/icke-linjäritet

En överkorsningsstudie med 3 testperioder med olika perorala doser av Asacol 400 mg enterotabletter administrerade var 6 timme (total daglig dos av mesalazin: 3200, 4800, 6400 mg) visade att absorptionen och elimineringskinetiken för mesalazin är dosoberoende för de 3 doserna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat
Talk
Povidon 25000
Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2)
Trietylцитrat
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Makrogol 6000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter i PVC/aluminiumblister med 10 x 10 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
SE-167 51 Bromma
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11344

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.12.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 23.6.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.01.2023