

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Asacol 1600 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää: 1600 mg mesalatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

Kalvopäällysteinen, punaruskea, pitkänomainen tabletti, mitat 23 x 11 x 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haavainen paksusuolitulehdus

Lievän tai keskivaikean akuutin sairauden hoitoon. Remission ylläpitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, mukaan lukien iäkkäät (> 65-vuotiaat)

Annos sovitaan sairauden vaikeusasteen ja siedettävyyden mukaan.

Akuutti sairaus: Sairauden pahentuessa annosta voidaan suurentaa 4800 mg:aan kerran vuorokaudessa tai jaettuna 2–3 annokseen.

Kun kliininen remissio on saavutettu, annosta pienennetään vähitellen ylläpitoannokseen.

Hoidon jatkamista pitää harkita tarkkaan, jos potilas ei saa vastetta 8. hoitoviikkoon mennessä.

Ylläpitohoito: 1600 mg kerran vuorokaudessa.

Jos jonkin toisen annoksen katsotaan olevan ylläpitohoitoon sopivampi, mesalatsiinista on saatavana muita suun kautta otettavia lääkemuotoja.

Iäkkäät

Valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Asacol-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa. Niitä ei saa pureskella, murskata tai rikkoa ennen nielemistä. Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Jos yksi tai useampi annos jää väliin, seuraava annos otetaan tavanomaiseen tapaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys salisylaateille (mesalatsiini mukaan lukien) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Asacol-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Mesalatsiinin aiheuttamaa munuaistoksisuutta on syytä epäillä, jos munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana, ja hoito on lopetettava välittömästi.

Munuaisten toiminnan tutkimista suositellaan ennen Asacol-hoidon aloittamista sekä toistuvasti hoidon aikana.

Nefrolitiaasi

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

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).

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.

Veren dyskrasia

Vakavaa veren dyskrsiaa on raportoitu hyvin harvoin. Asacol-hoito on lopetettava **välittömästi**, jos on epäily tai näyttöä veren dyskrsiasta (kuten selittämätöntä verenvuotoa, verenpurkauksia, purppuraa, anemiaa, jatkuvaa kuumeilua tai kurkkukipua), ja potilaan on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin neuvojen saamiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Kohonneita maksaentsyymien pitoisuuksia on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu mesalatsiinia sisältävillä valmisteilla. Varovaisuutta suositellaan, jos Asacol-hoitoa annetaan potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Sydämen yliherkkyysoireet

Mesalatsiinin aiheuttamia sydämen yliherkkyysoireita (myo- ja perikardiittia) on raportoitu harvoin Asacol-hoidon yhteydessä. Epäiltäessä sydämen yliherkkyysoireita Asacol-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut allergiaperäinen myo- tai perikardiitti aiheuttajasta riippumatta.

Keuhkosairaus

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

Yliherkkyys sulfasalatsiinille

Potilaita, joilla on aiemmin ollut sulfasalatsiiniin liittyviä haittatapahtumia, tulee seurata tarkoin hoidon aikana. Hoito on lopetettava välittömästi, jos ilmenee akuutteja intoleranssioireita, kuten vatsan kouristelua, akuuttia vatsakipua, kuumetta, vaikeaa päänsärkyä tai ihottumaa.

Maha- ja pohjukaissuolihaavat

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava.

Asacol sisältää natriumia

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

Iäkkäät potilaat

Asacol-valmistetta on käytettävä varoen iäkkäille potilaille. Sitä saa antaa vain potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on normaali tai lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Lääkkeen tehosta lapsille on vain niukasti tutkittua tietoa, ks. kohta 4.2.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

On näyttöä siitä, että mesalatsiini saattaa heikentää varfariinin antikolagulanttivaikutusta.

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä mesalatsiinia samanaikaisesti tunnetusti nefrotoksisten aineiden kanssa, mukaan lukien tulehduskipulääkkeet ja atsatiopriini, tai metotreksaatin kanssa, koska ne voivat suurentaa munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskiä.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia tai tioguaaniinia, on otettava huomioon, että näiden aineiden vaikutukset luuytimen toimintaan saattavat voimistua. Henkeä uhkaavia infektioita voi esiintyä. Potilaita on seurattava tarkasti infektion ja myelosuppression oireiden varalta. Hematologisia parametreja, etenkin leukosyyttien, trombosyyttien ja lymfosyyttien määrää, pitää seurata säännöllisesti (viikoittain), erityisesti yhdistelmähoidon alussa, ks. kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja Asacol-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Tiedot vähäisestä määrästä raskauksia, joihin liittyy mesalatsiinihoitoa, eivät kuitenkaan viittaa siihen, että

mesalatsiinilla olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiöön/vastasyntyneeseen. Tällä hetkellä ei ole muita merkityksellisiä epidemiologisia tietoja.

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

Suun kautta otetulla mesalatsiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Asacol-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin siihen mahdollisesti liittyvät riskit.

Imetys

N-asetyyli-5-aminosalisyylihappo ja vähemmässä määrin myös mesalatsiini erittyvät rintamaitoon. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Imetyksen aikaisesta käytöstä on toistaiseksi vain vähän kokemusta. Yliherkkyysoireita, kuten vastasyntyneen ripulia, ei voida poissulkea. Siksi Asacol-valmistetta saa käyttää imetyksen aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Jos imeväiselle ilmaantuu ripulia, imetys on lopetettava.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Asacol-valmisteella ei katsota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Elinspesifisiä sydämeen, keuhkoihin, maksaan, munuaisiin, haimaan, ihoon ja ihonalaiseen kudokseen kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu. Kliinisen kehitysohjelman aikana yleisimmin raportoituja haittatapahtumia ovat päänsärky (1,7 %), hematuria (1,7 %), vatsakipu (1,5 %), haavainen paksusuolitulehdus (1,5 %) ja proteiinivirtsaisuus (1,5 %).

Hoito on lopetettava välittömästi, jos ilmenee akuutteja intoleranssioireita, kuten vatsan kouristelua, akuuttia vatsakipua, kuumetta, vaikeaa päänsärkyä tai ihottumaa.

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) Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Kliinisistä tutkimuksista ilmoitetut ja muista lähteistä saadut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa:

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

Einjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos		eosinofilia (osana allergista reaktiota)		verisolujen määrän muutokset (aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia), veren dyskrasia	
Immuunijärjestelmä				yliherkkyysreaktiot, kuten allerginen ihottuma, lääkekuume, lupus erythematosus-oireyhtymä, pankoliitti	
Hermosto		parestesia	päänsärky, heitehuimaus	perifeerinen neuropatia	
Sydän			myokardiitti, perikardiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (mukaan lukien dyspnea, yskä, bronkospasmi, alveoliitti, keuhkoeosinofilia, keuhko-infiltraatit, pneumoniitti), interstitiaalinen pneumonia, eosinofiilinen pneumonia, keuhkosairaus	keuhkopussitulehdus
Ruoansulatuselimistö	ruoansulatushäiriöt		vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu	akuutti haimatulehdus	
Maksa ja sappi				muutokset maksan toimintakokeissa (transaminaasi- ja kolestaasiarvojen nousu), hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti.	

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma	urtikaria, kutina,	valoyliherkkyys*	hiustenlähtö	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos				lihaskipu, nivelkipu	lupuksen kaltainen oireyhtymä, johon liittyvät hallitsevina oireina perikardiitti ja pleuroperikardiitti sekä ihottuma ja nivelkivut
Munuaiset ja virtsatiet				munuais-toiminnan huononeminen, mukaan lukien akuutti ja krooninen interstitiaali-nefriitti ja munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta, joka voi korjautua, kun hoito lopetetaan	nefrolitiaasi**
Sukupuolielimet ja rinnat				oligospermia (palautuva)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, rintakipu			intoleranssi mesalatsiinille ja/tai sairauden paheneminen, C-reaktiivisen proteiinin lisääntyminen

Einjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Tutkimukset					kohonnut veren kreatiniini-pitoisuus, painonlasku, pienentynyt kreatiniini-puhdistuma, kohonnut amylaasi-pitoisuus, suurentunut punasolujen sedimentaatio-nopeus, kohonnut lipaasipitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus

*ks. kohta c)

**katso kohta 4.4.lisätietoja varten

c) Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Luuydinlaman aiheuttaman dyskrasian välttämiseksi potilaita tulee seurata huolellisesti, ks. kohta 4.4.

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

Valoyliherkkyys

Vaikeampia reaktioita on ilmoitettu potilailla, joilla on ennestään jokin ihosairaus, kuten atooppinen ihottuma tai atooppinen ekseema.

d) Pediatriset potilaat

Asacol-valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille ei ole turvallisuutta koskevaa tietoa.

Haittavaikutusten kohde-elimet ovat pediatrisilla potilailla oletettavasti samat kuin aikuisilla (sydän, keuhkot, maksa, munuaiset, haima, iho ja ihonalainen kudosis).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Mesalatsiini on aminosalisylaatti. Salisyalaattitoksisuuden oireita ovat mm. tinnitus, huimaus, päänsärky, sekavuus, uneliaisuus, keuhkopöhö, hikoilemisen aiheuttama kuivuminen, ripuli ja oksentelu, hypoglykemia, hyperventilaatio, elektrolyytitasapainon ja veren pH:n häiriöt sekä hypertermia.

Tavanomainen salisyalaattitoksisuuden hoito voi olla hyödyksi akuutissa yliannostuksessa. Hypoglykemia sekä neste- ja elektrolyytitasapainon häiriöt on korjattava antamalla asianmukaista hoitoa. Riittävää munuaisten toimintaa on ylläpidettävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: suolistotulehdusten lääkkeet, ATC-koodi: A07EC02

Vaikutusmekanismi

Asacolis sisältää mesalatsiinia eli 5-aminosalisyylihappoa, joka vaikuttaa paikallisesti anti-inflammatorisesti paksusuolen limakalvon soluihin mekanismeilla, jota ei ole vielä täysin selvitetty.

Asacol-valmiste on osoitettu estävän LTB₄:n stimuloimaa suolen seinämän makrofagien migraatiota rajoittamalla makrofagien migraatiota tulehtuneille alueille. Tällöin suolen seinämän makrofageissa tapahtuva proinflammatoristen leukotrieenien (LTB₄:n ja 5-HETE:n) tuotanto estyy. Asacol-valmiste on osoitettu aktivoivan PPAR- γ -reseptoreja, jotka ehkäisevät suoliston solutumassa tapahtuvaa inflammatorisen vasteen aktivaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Asacol-tabletissa on 1600 mg mesalatsiinia sisältävä tablettidyin, jonka päällä on monikerroksinen päällyste. Päällysteenä on metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeerin (Eudragit S) ja tärkkelyksen muodostama kerros jonka alla on keskimäinen, emäksinen puskurikerros (joka nopeuttaa lääkeaineen vapautumista). Päällyste on suunniteltu viivästyttämään mesalatsiinin vapautumista, kunnes suolistonesteen pH on 7. Paksusuolen bakteerit kykenevät hajottamaan tärkkelystä; tämä myös vapauttaa mesalatsiinia päällystetystä tablettista. Mesalatsiinin systeeminen hyötyosuus / pitoisuudet plasmassa eivät siten ole oleellisia terapeuttisen vaikutuksen kannalta vaan enemmänkin turvallisuuden arviointiperuste.

Haavainen paksusuolitulehdus lisää lievästi kolorektaalisyövän riskiä.

Mesalatsiinin kokeellisissa malleissa ja potilailta saaduissa koepaloissa havaitut vaikutukset tukevat sitä, että mesalatsiini estää paksusuolitulehdukseen liittyvää kolorektaalisyöpää vaimentamalla sekä tulehdusriippuvaisia että ei-riippuvaisia inflammatorisia signaalireittejä, jotka osaltaan vaikuttavat paksusuolitulehdukseen liittyvän kolorektaalisyövän kehittymiseen. Sekä remissiossa olevilla että uusiutuvaa tautia sairastavilla potilailla tehtyjen tutkimusten meta-analysien perusteella, kliininen näyttö mesalatsiinin riski-hyöty-suhteesta haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvän kolorektaalisyövän synnyssä on kuitenkin ristiriitaista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lievä tai keskivaikea akuutti haavainen paksusuolitulehdus

Käyttöaihetta tutkittiin satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, monessa tutkimuskeskuksessa toteutetussa vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittäneessä induktiotutkimuksessa, jossa 817 potilaalle annettiin mesalatsiinia 3,2 g/vrk 8 viikon ajan. Protokollan mukaisesti hoidetussa ryhmässä 22,4 % Asacol 1600 mg säädellysti vapauttavia tabletteja saaneista potilaista ja 24,6 % mesalatsiinia 400 mg sisältäviä tabletteja saaneista potilaista saavutti kliinisen ja endoskooppisen remission viikolla 8. Ryhmien välinen vakioimaton ero oli 2,2 % (95 %:n luottamusväli: -8,1 % – 3,8 %). Kun otetaan huomioon ennalta määritetty vertailukelpoisuusmarginaali -10 %, Asacol 1600 mg säädellysti vapauttava tabletti kerran

vuorokaudessa oli kliinisen ja endoskooppisen remission induktiossa vertailukelpoinen (non-inferior) kahdesti päivässä otettujen mesalatsiinia 400 mg sisältävien tablettien kanssa. Yhteensä 10,3 % Asacol 1600 mg säädellysti vapauttavia tabletteja saaneista ja 9,8 % mesalatsiinia 400 mg sisältäviä tabletteja saaneista ilmoitti hoitoon liittyvistä haittatapahtumista. Vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuudet hoitoryhmissä olivat 2,0 % ja 1,7 %.

Ylläpitohoito

Induktio tutkimuksen avoimeen jatkotutkimukseen osallistui 727 potilasta. Yhteensä 243 potilasta, jotka eivät olleet saaneet vastetta viikolla 8, osallistui 8 viikkoa kestäneelle pidennetylle induktiojatkolle, jonka aikana vuorokausiannos oli 4,8 g.

Asacol-valmisteen vuorokausiannos ylläpitojaksolla määräytyi 8 tai 12 viikkoa kestäneen induktion tulosten perusteella. Kliinisessä remissiossa olevien potilaiden (202) annos oli 1,6 g/vrk, ja kliinisen vasteen saaneiden potilaiden (274) annos oli 3,2 g/vrk. Potilaat, jotka eivät olleet saaneet vastetta viikolla 8, mutta jotka saavuttivat hoitovasteen saatuaan Asacol-valmistetta 4,8 g/vrk vielä 8 viikon ajan (199), jatkoivat hoitoa annoksella 4,8 g/vrk vielä 22 viikon ajan.

Potilaista, jotka olivat saaneet hoitoa annoksella 1,6 g/vrk, 70,3 % (142/202) oli edelleen remissiossa viikolla 38. Lisäksi 33,9 % (93/274) potilaista, joiden annos oli 3,2 g/vrk, ja 30,7 % (61/199) potilaista, joiden annos oli 4,8 g/vrk, saavutti myöhemmin kliinisen remission.

Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus avoimen jatkotutkimuksen ylläpitovaiheessa oli vähäinen ja vuorokausiannoksesta riippumaton. Haittavaikutuksia ilmeni mesalatsiinia 1,6 g/vrk saaneessa ryhmässä 5,0 %:lla potilaista (10/202), 3,2 g/vrk saaneessa ryhmässä 4,4 %:lla potilaista (12/274) ja 4,8 g/vrk saaneessa ryhmässä 1,5 %:lla potilaista (3/199).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Asacol-tabletit vapauttavat mesalatsiinia säädellysti vain pH:ssa yli 7 eli ohutsuolen loppuosassa ja paksusuoleessa. Virtsaan erittymistä 60 tunnin aikana koskevien tietojen perusteella noin 31 % suun kautta otetusta annoksesta (paastotilassa) imeytyy elimistöön.

Paastotilassa annettu kerta-annos Asacol 1600 mg säädellysti vapauttavia tabletteja suurensi terveillä vapaaehtoisilla mesalatsiinin C_{max} -arvon 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,5-kertaiseksi verrattuna antoon aterian jälkeen.

Jakautuminen

Noin 43 % mesalatsiinista ja 78 % N-asetyylimosalatsiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Annoksesta noin 75 % jää suolen onteloon ja limakalvoihin. Keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus ($V_{d,w}$) on 12,1 l/kg. Pieniä mesalatsiini- ja N-asetyylimosalatsiinipitoisuuksia on havaittu ihmisen rintamaidossa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

Biotransformaatio

Mesalatsiini metaboloituu sekä suolen limakalvolla että maksassa inaktiiviseksi metaboliitiksi N-asetyylimosalatsiiniksi. Virtsaan erittymistä koskevien tietojen perusteella imeytyneestä annoksesta erittyä > 95 % metaboliitteina.

Eliminaatio

Mesalatsiini poistuu pääosin ulosteen ja virtsan mukana mesalatsiinina ja N-asetylimetaboliittina. Ruoan yhteydessä otetusta annoksesta noin 23 % ja paastotilassa otetusta annoksesta 31 % erittyi virtsaan 60 tunnin kuluessa (1600 mg:n tabletin kerta-annos). Mesalatsiinin puoliintumisajan mediaani oli 20 tuntia (vaihteluväli: 5–77 tuntia).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkettä määräävän lääkärin kannalta ei ole muita oleellisia prekliinisiä tietoja kuin mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on mainittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti (E 470B)
Metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)
Trietyylisitraatti
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Makrogoli
Mikrokiteinen selluloosa
Glyserolimonostearaatti 40-55
Hypromelloosi
Maissitärkkelys
Polysorbaatti 80
Kaliumdivetyfosfaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Natriumtarkkelysglykolaatti (tyyppi A)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

30, 60 tai 90 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkaus ssa.

Kaikkia pakkaus koka ja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
167 51 Bromma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34959

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.3.2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.2.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.7.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Asacol 1600 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller: 1600 mg mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Filmdragerad, rödbrun, avlång tablett, mått 23 x 11 x 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit

För behandling av mild till måttlig akut sjukdom. Underhållsbehandling vid remission.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna, inklusive äldre (> 65 år)

Dosen ska justeras efter sjukdomens svårighetsgrad och tolerans.

Akut sjukdom: Vid försämring kan dosen höjas till 4800 mg en gång dagligen eller uppdelat på 2-3 doser.

När klinisk remission uppnåtts sänks dosen gradvis till underhållsdos.

Fortsatt behandling ska noggrant övervägas hos patienter som inte har svarat vid vecka 8.

Underhållsbehandling: 1600 mg en gång dagligen.

Andra orala mesalazinformuleringar finns tillgängliga om en annan, alternativ dos för underhållsbehandling anses mer lämplig.

Äldre

Inga studier på äldre har genomförts.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Asacol för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Administreringsätt

Oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten. De får inte tuggas, krossas eller söndras innan de sväljs. Tabletterna kan tas med eller utan mat. Om en eller flera doser har missats ska nästa dos tas som vanligt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot salicylater (inklusive mesalazin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår leverfunktionsnedsättning.
- Svår njurfunktionsnedsättning (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

4.4 Varningar och försiktighet

Kontroll av blodprover (blodstatus med differentialräkning, leverfunktionstester såsom ALAT eller ASAT, serumkreatinin) och urinprover (remstest) ska utföras före och under behandlingen, enligt behandlande läkares bedömning. Som en riktlinje rekommenderas kontroller 14 dagar efter påbörjad behandling och därefter ytterligare 2-3 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 ska inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Mesalazininducerad nefrotoxicitet bör misstänkas hos patienter, vars njurfunktion försämras under behandlingen och behandlingen ska då avbrytas omedelbart.

Det rekommenderas att njurfunktionen undersöks innan och regelbundet under behandling med Asacol.

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.

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).

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 andra tecken på överkänslighet.

Bloddyskrasi

Allvarlig bloddyskrasi har rapporterats i mycket sällsynta fall. Behandling med Asacol ska avbrytas omedelbart om det finns misstanke om eller bevis på bloddyskrasi (tecken som oförklarlig blödning, hematom, purpura, anemi, ihållande feber eller halsont) och patienten ska omedelbart uppsöka läkare.

Leverfunktionsnedsättning

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

Överkänslighetsreaktioner i hjärtat

Mesalazininducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myo- och perikardit) har i sällsynta fall rapporterats med Asacol. I händelse av misstänkt hjärtöverkänslighet får Asacol inte återinsättas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare myo- eller perikardit med allergisk bakgrund oavsett ursprung.

Lungsjukdom

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

Överkänslighet mot sulfasalazin

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

Mag- eller duodenalsår

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med aktivt mag- eller duodenalsår.

Asacol innehåller natrium

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

Äldre

Asacol ska ges med försiktighet till äldre patienter. Det ska endast ges till patienter med normal eller lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Det finns bara begränsad dokumentation för effekt hos barn, se avsnitt 4.2.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling av mesalazin och kända nefrotoxiska läkemedel, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och azatioprin, eller metotrexat eftersom dessa kan öka risken för njurbiverkningar.

Om patienten samtidigt får behandling med azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin ska det beaktas att effekten av dessa läkemedel på benmärgens funktion kan förstärkas. Livshotande infektioner kan uppstå. Patienter ska övervakas noggrant för tecken på infektion och myelosuppression. Hematologiska parametrar, särskilt leukocyt-, trombocyt- och lymfocytvärden, ska uppföljas regelbundet (veckovis), särskilt vid initiering av kombinationsbehandling, se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data gällande användning av Asacol hos gravida kvinnor. Data för ett begränsat antal exponerade gravida kvinnor indikerar emellertid inte några biverkningar orsakade av mesalazin under graviditeten eller på fostret/det nyfödda barnet. Hittills finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga.

I ett enskilda fall efter långtidsbehandling med en hög mesalazindos (2-4 g peroralt) under graviditeten, rapporterades nedsatt njurfunktion hos det nyfödda barnet.

Djurstudier med peroralt mesalazin indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Asacol ska ges till gravida kvinnor endast då de eventuella fördelarna med behandlingen överväger de eventuella riskerna.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyra och till en mindre grad även 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 de eventuella fördelarna med behandlingen överväger de eventuella riskerna. Om spädbarnet får diarré ska amningen avslutas.

Fertilitet

Ingen effekt på fertilitet har observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts på effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Asacol förväntas ha 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. Huvudvärk (1,7 %), hematuri (1,7 %), buksmärta (1,5 %), ulcerös kolit (1,5 %) och proteinuri (1,5 %) är bland de biverkningar som oftast rapporterats i det kliniska utvecklingsprogrammet.

Behandlingen måste avbrytas omedelbart om akuta symtom på intolerans uppstår, såsom kramper i buken, akut buksmärta, feber, svår huvudvärk eller utslag.

Allvarliga hudbiverkningar, inklusive 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 i tabellform av biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier och andra källor anges nedan:

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

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Mycket sällsynta (< 1/10\ 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		eosinofili (som del av en allergisk reaktion)		förändrade blodvärden (aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni), bloddyskrasi	
Immunsystemet				överkänslighetsreaktioner såsom allergiskt utslag, läkemedelsinducerad feber, lupus erythematosus-syndrom, pankolit	
Centrala och perifera nervsystemet		parestesi	huvudvärk, yrsel	perifer neuropati	
Hjärtat			myokardit, perikardit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				allergiska och fibrotiska lungreaktioner (inkl. dyspné, hosta, bronkialsjuka, alveolit, pulmonell eosinofili, lunginfiltrat, pneumonit), interstitiell pneumoni, eosinofil pneumoni, lungsjukdom	pleurit
Magtarmkanalen	dyspepsi		buksmärta, diarré, flatulens, illamående, kräkningar	akut pankreatit	
Lever och gallvägar				förändringar i leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser och gallstasvärden), hepatit, kolestatisk hepatit	

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad	utslag	urtikaria, pruritus	fotosensitivitet*	alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				myalgi, artralgi	lupus-liknande syndrom med perikardit och pleuroperikardit som framträdande symtom såväl som utslag och artralgi
Njurar och urinvägar				njurfunktionsnedsättning inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit och nedsatt njurfunktion, nefrotiskt syndrom, nedsatt njurfunktion som kan vara reversibelt vid utsättande av behandlingen	nefrolitiasis**
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				oligospermi (reversibel)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		pyrexia, bröstsmärta			intolerans mot mesalazin och/eller försämring av sjukdomen, ökning av C-reaktivt protein
Undersökningar					förhöjt blodkreatinin, viktninskning, sänkt kreatininclearance, ökat amylas, SR-stegring, ökat lipas, förhöjt blodurea

*se avsnitt c)

**se avsnitt 4.4 för mer information

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

En del av ovan nämnda biverkningar har förmodligen samband med underliggande inflammatorisk sjukdom (IBD) i stället för Asacol-läkemedelsbehandling. Detta gäller särskilt biverkningar relaterade till magtarmkanalen samt artralgi och alopeci.

För att undvika bloddyskrasi som ett resultat av benmärgsdepression ska patienter uppföljas noggrant, se avsnitt 4.4.

Under samtidig administrering av mesalazin och immunsuppressiva läkemedel såsom azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin kan livshotande infektioner förekomma, se avsnitt 4.5.

Fotosensitivitet

Allvarligare reaktioner har rapporterats hos patienter med befintliga hudsjukdomar, såsom atopiskt utslag och atopiskt eksem.

d) Pediatrisk population

Det finns inga data vad gäller säkerhet vid användning av Asacol hos barn. Det förväntas att målorganen för möjliga biverkningar hos barn är desamma som för vuxna (hjärta, lungor, lever, njurar, pankreas, hud och subkutan vävnad).

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

Mesalazin är ett aminosalicilat. Tecken på salicylattoxicitet inkluderar tinnitus, vertigo, huvudvärk, förvirring, dåsighet, lungödem, uttorkning som ett resultat av svettning, diarré och kräkningar, hypoglykemi, hyperventilation, störning av elektrolytbalansen och pH-värdet i blodet samt hypertermi. Konventionell behandling av salicylattoxicitet kan vara fördelaktig vid akut överdosering. Hypoglykemi, vätske- och elektrolytobalans ska korrigeras genom lämplig behandling. Adekvat njurfunktion ska upprätthållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Asacol innehåller mesalazin dvs. 5-aminosalicylsyra, som har en lokal antiinflammatorisk effekt på slemhinnecellerna i tjocktarmen genom mekanismer som ännu inte är helt klarlagda.

Asacol har visat sig kunna hämma LTB₄-stimulerad migration av intestinala makrofager genom att migrationen av makrofager till inflammatoriska områden hindras. Produktionen av proinflammatoriska leukotriener (LTB₄ och 5-HETE) i tarmväggens makrofager hämmas därmed. Det har visats att Asacol aktiverar PPAR- γ -receptorer som motverkar nukleär aktivering av tarmens inflammatoriska reaktion.

Farmakodynamisk effekt

Asacol-tabletten innehåller en kärna av 1600 mg mesalazin täckt av en dragering i flera skikt. Drageringen består av ett skikt av metakrylsyra-metylmakrylatsampolymer (Eudragit S) kombinerat med stärkelsepartiklar ovanpå ett mellanlager av alkalisk buffert (som accelererar läkemedelsfrisättningen). Drageringen är utformad för att skjuta upp frisättningen av mesalazin tills tarmvätskan når ett pH på 7. Stärkelsen kan brytas ner av tarmbakterier vilket ger en ytterligare mekanism för frisättning av mesalazin från den dragerade tabletten. Systemisk biotillgänglighet/plasmakoncentration för mesalazin har därför ingen relevans för terapeutisk effekt utan är snarare ett säkerhetskriterium.

Risken för kolorektalcancer (CRC) är något förhöjd vid ulcerös kolit.

De effekter som observerats av mesalazin i experimentella modeller och ifrån patientbiopsier stödjer att mesalazin förebygger kolitassocierad CRC genom nedreglering av både de inflammationsberoende och de icke-inflammationsberoende signalvägar som är involverade i utvecklingen av kolitassocierad CRC. Data från metaanalyser med populationer både i remission och i skov ger emellertid en inkonsekvent klinisk information kring risk-nyttan av mesalazin i karcinogenesen för ulcerös kolit.

Klinisk effekt och säkerhet

Mild till medelsvår akut ulcerös kolit

Indikationen studerades i en randomiserad, aktivt kontrollerad, dubbelblind, multicenter, icke-inferioritetsinduktionsstudie med 817 patienter som fick 3,2 g mesalazin dagligen i 8 veckor. Vid vecka 8 hade 22,4 % av per-protokollpatienterna behandlade med Asacol 1600 mg tabletter med modifierad frisättning och 24,6 % av de som behandlades med mesalazin 400 mg tabletter uppnått klinisk och endoskopisk remission. Den ojusterade skillnaden mellan grupperna var 2,2 % (95 % konfidensintervall: -8,1 % upp till 3,8 %). När den förbestämda marginalen för "non inferiority" på -10 % tas med i beaktande anses behandling en gång dagligen med Asacol 1600 mg tabletter med modifierad frisättning inte vara underlägsen (non inferior) mesalazin 400 mg tabletter två gånger dagligen för att nå induktion av klinisk och endoskopisk remission. Totalt var det 10,3 % av patienterna behandlade med Asacol 1600 mg tablett med modifierad frisättning och 9,8 % av patienterna som fick mesalazin 400 mg tabletter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar. Förekomsten av allvarliga biverkningar i båda behandlingsgrupperna var 2,0 % vs 1,7 %.

Underhållsbehandling

727 patienter deltog i en öppen förlängning av induktionsstudien. Totalt 243 patienter som inte hade visat respons vid vecka 8 gick in i en förlängd induktionsperiod på 8 veckor på en daglig dos av 4,8 g. Den dagliga dosen Asacol i underhållsfasen bestämdes utifrån induktionsresultaten vid vecka 8 eller vecka 12. Patienter i klinisk remission (202) fick 1,6 g/dag medan patienter med en klinisk respons (274) fick 3,2 g/dag. Patienter utan initial respons vid vecka 8 som visade respons efter ytterligare 8 veckor med 4,8 g Asacol dagligen (199) stod kvar på 4,8 g i ytterligare 22 veckor. Vid vecka 38 upprätthöll 70,3 % (142/202) remission med 1,6 g/dag. Ytterligare 33,9 % (93/274) och 30,7 % (61/199) av patienterna i gruppen som fick en dos på 3,2 g/dag respektive 4,8 g/dag uppnådde klinisk remission vid ett senare tillfälle.

Förekomsten av allvarliga biverkningar i den öppna förlängningsdelen var låg och oberoende av den dagliga dosen, med 5,0 % (10/202), 4,4 % (12/274) och 1,5 % (3/199) av patienterna påverkade i gruppen som fick en dos mesalazin på 1,6 g/dag, 3,2 g/dag respektive 4,8 g/dag.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Asacol tabletter har en modifierad frisättning av mesalazin som bara startar vid ett pH över 7, dvs. i terminal ileum och kolon. Baserat på data från 60 timmars urinutsöndring absorberas cirka 31 % av en oral dos (i fastande tillstånd).

En enkeldos Asacol 1600 mg tablett med modifierad frisättning hos friska frivilliga i fastande tillstånd resulterade i en 1,5-faldig ökning av C_{max} för mesalazin och en 1,5-faldig ökning av AUC jämfört med icke-fastande tillstånd.

Distribution

Cirka 43 % mesalazin och 78 % N-acetylmесalazin är bundet till plasmaproteiner. Cirka 75 % av den administrerade dosen finns kvar i tarmlumen och slemhinnevävnaden. Det geometriska medelvärdet för distributionsvolymen ($V_{d,w}$) är 12,1 l/kg. Låga koncentrationer av mesalazin och N-acetylmесalazin har upptäckts i bröstmjölk. Den kliniska betydelsen av detta har inte fastställts.

Metabolism

Mesalazin metaboliseras både av tarmslemhinnan och levern till den inaktiva metaboliten N-acetylmесalazin. Baserat på urinutsöndringsdata utsöndras den absorberade dosen till > 95 % som metaboliter.

Eliminering

Mesalazin elimineras huvudsakligen via urin och faeces i form av mesalazin och N-acetylmetaboliten. Cirka 23 % av den givna dosen återfanns i urinen inom 60 timmar efter intag av föda och 31 % under fastande förhållanden (enkeldos på 1600 mg tablett). Median halveringstid för eliminering av mesalazin var 20 timmar (varierande från 5 till 77 timmar).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för forskrivaren utöver det som redan finns inkluderat i andra delar av den här produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat (E470B)
Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2)
Trietylcitrat
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Makrogol
Mikrokristallin cellulosa
Glycerolmonostearat 40-55
Hypromellos
Majsstärkelse
Polysorbat 80
Kaliumdivätefosfat
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat (typ A)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister med 30 tabletter, 60 tabletter eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
167 51 Bromma
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34959

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.3.2018

Datum för den senaste förnyelsen: 19.2.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.7.2023