

## 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 lääkemuuotoja.

#### Iäkkäät

Valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla.

#### Pediatriiset 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 tyhjiin 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 (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### 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.

##### Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien 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 yliherkkyystä.

##### Veren dyskrasia

Vakavaa veren dyskrasiaa on raportoitu hyvin harvoin. Asacol-hoito on lopetettava välittömästi, jos on epäily tai näyttöä veren dyskراسiasta (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 yliherkkyysreaktiot

Mesalatsiinin aiheuttamia sydämen yliherkkyysreaktioita (myo- ja perikardiittia) on raportoitu harvoin Asacol-hoidon yhteydessä. Epäiltäessä sydämen yliherkkyysreaktiota 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 mesalatsiinialtistus, 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 suoraa tai epäsuoraa 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 koneiden käyttökykyyn**

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

### **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 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).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Veri ja imukudos</b>		eosinofilia (osana allergista reaktiota)		verisolujen määrän muutokset (aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia), veren dyskrasia	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Immuunijärjestelmä</b>				yliherkkyysreaktiot, kuten allerginen ihottuma, lääkekuume, lupus erythematosus-oireyhtymä, pankoliitti	
<b>Hermosto</b>		parestesia	päänsärky, heitehuimaus	perifeerinen neuropatia	
<b>Sydän</b>			myokardiitti, perikardiitti		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (mukaan lukien dyspnea, yskä, bronkospasmi, alveoliitti, keuhkoeosinofilia, keuhko-infiltraatit, pneumoniitti), interstitiaalinen pneumonia, eosinofiilinen pneumonia, keuhkosairaus	keuhkopussitulehdus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	ruoansulatushäiriöt		vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu	akuutti haimatulehdus	
<b>Maksa ja sappi</b>				muutokset maksan toimintakokeissa (transaminaasi- ja kolestaasiarvojen nousu), hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti.	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	ihottuma	urtikaria, kutina,	valoyliherkkyys*	hiustenlähtö	Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>				lihaskipu, nivelkipu	lupuksen kaltainen oireyhtymä, johon liittyvät hallitsevina oireina perikardiitti ja pleuroperikardiitti sekä ihottuma ja nivelkivut
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>				munuais-toiminnan huononeminen, mukaan lukien akuutti ja krooninen interstitiaali-nefriitti ja munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta, joka voi korjautua, kun hoito lopetetaan	nefrolitiaasi**
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>				oligospermia (palautuva)	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		kuume, rintakipu			intoleranssi mesalatsiinille ja/tai sairauden paheneminen, C-reaktiivisen proteiinin lisääntyminen
<b>Tutkimukset</b>					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 pediatrialle potilaille ei ole turvallisuutta koskevaa tietoa. Haittavaikutusten kohde-elimet ovat pediatriisilla potilailla oletettavasti samat kuin aikuisilla (sydän, keuhkot, maksa, munuaiset, haima, iho ja ihonalainen kudus).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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, elektrolyyttitasapainon ja veren pH:n häiriöt sekä hypertermia.

Tavanomainen salisyalaattitoksisuuden hoito voi olla hyödyksi akuutissa yliannostuksessa. Hypoglykemia sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon 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

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

Asacol-valmisteen on osoitettu estävän LTB<sub>4</sub>:n stimuloimaa suolen seinämän makrofagien migraatiota rajoittamalla makrofagien migraatiota tulehtuneille alueille. Tällöin suolen seinämän makrofageissa tapahtuva proinflammatoristen leukotrieenien (LTB<sub>4</sub>:n ja 5-HETE:n) tuotanto estyy.

Asacol-valmisteen on osoitettu aktivoivan PPAR- $\gamma$ -reseptoreja, jotka ehkäisevät suoliston solutumassa tapahtuvaa inflammatorisen vasteen aktivaatiota.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Asacol-tabletissa on 1600 mg mesalatsiinia sisältävä tablettiydin, jonka päällä on monikerroksinen päällyste. Päällysteenä on metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeerin (Eudragit S) ja tärkkelyksen muodostama kerros jonka alla on keskimmäinen, emäksinen puskurikerros (joka nopeuttaa lääkeaineen vapautumista). Päällyste on suunniteltu viivästyttämään mesalatsiinin vapautumista, kunnes suolistonestein 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 signaaliereittejä, jotka osaltaan vaikuttavat paksusuolitulehdukseen liittyvän kolorektaalisyövän kehittymiseen. Sekä remissiossa olevilla että uusiutuvaa tautia sairastavilla potilailla tehtyjen tutkimusten meta-analyysien 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*

Induktiotutkimuksen 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 erittyy > 95 % metaboliitteina.

### Eliminaatio

Mesalatsiini poistuu pääosin ulosteen ja virtsan mukana mesalatsiinina ja N-asetyylimetaboliittina. 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 määrävän 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  
Natriumtärkkelysglykolaatti (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 pakkauskoot**

30, 60 tai 90 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

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**

12.3.2018

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.6.2021