

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Asacol, 400 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

Asacol, 800 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 400 mg mesalasiini.

Iga tablett sisaldab 800 mg mesalasiini.

Teadaolevat toimet omav aine: 76,4 mg laktoosi (Asacol 400 mg) või 152,8 mg laktoosi (Asacol 800 mg), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritud vabastav tablett.

400 mg tablett: Punakaspruuni värvi pikliku kujuga kaetud tablett (pikkus 15 mm ja kõrgus ning laius 6 mm).

800 mg tablett: Punakaspruuni värvi pikliku kujuga kaetud tablett (pikkus 17 mm ja kõrgus ning laius 8 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haavandilise koliidi ägenemise ravi ning haavandilise koliidi ja Crohni tõve säilitusravi täiskasvanutel, üle 6-aastastel lastel ja noorukitel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Haavandiline koliit

– *Ägenemise ravi:*

2,4...4,8 g ööpäevas, jagatuna mitmeks üksikannuseks.

– *Säilitusravi:*

1, 6...2,4 g üks kord ööpäevas või jagatuna mitmeks üksikannuseks.

Crohni tõbi:

– *Säilitusravi:*

2,4 g ööpäevas, jagatuna mitmeks üksikannuseks.

Lapsed

Toime kohta lastel (vanuses 6...18 eluaastat) on ainult piiratud andmed.

6-aastased ja vanemad lapsed

- Äge haigus: annus määratakse individuaalselt, alustades 30...50 mg/kg ööpäevas jagatuna mitmeks üksikannuseks. Maksimaalne annus: 75 mg/kg ööpäevas jagatud mitmeks

üksikannustes. Koguannus ei tohi ületada 4 g ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus täiskasvanutele).

- Säilitusravi: annus määratakse individuaalselt, alustades 15...30 mg/kg ööpäevas jagatuna mitmeks üksikannuseks. Koguannus ei tohi olla suurem kui 2 g ööpäevas (soovitav ööpäevane annus täiskasvanutele).

Tavaliselt soovitatakse kuni 40 kg kaaluvatele lastele anda pool täiskasvanu annusest ja üle 40 kg kaaluvatele lastele tavaline täiskasvanutele ette nähtud annus.

Eakad

Tavalise annuse võib manustada kui ei esine rasket maksa- või neerupuudulikkust (vt lõik 4.3 ja 4.4). Eakatel ei ole uuringuid läbi viidud.

Manustamisviis

Tabletid tuleb neelata tervelt, eelistatult koos vedelikuga enne sööki ja neid ei tohi närida ega purustada. Kui üks või mitu annust on jäänud võtmata, tuleb järgmine annus võtta tavalisel ajal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev ülitundlikkus salitsülaatide suhtes.

Raske maksapuudulikkus.

Raske neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsioon alla 30 ml/min/1,73 m²).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerupuudulikkus

Vastavalt raviarsti ettekirjutusele tuleks enne ravi alustamist ja ravi ajal teha uriinianalüüse (testribad). Ettevaatlik tuleb olla patsientidega kellel on tõusnud seerumi kreatiniini tase või esineb proteiinuuria. Kui neerutalitlus ravi ajal halveneb, tuleks mõelda mesalasiinist tingitud nefrotoksilisusele. On soovitatav, et kõik patsiendid, kes alustavad Asacol-ravi teaksid enne ravi algust ja ravi ajal oma neerutalitluse väärtusi. Reeglipäraselt toimuvad kontrollid 14 päeva pärast ravi alustamist ja iga 4 nädala järel järgmised 12 nädalat.

Sagedane neerufunktsiooni kontrollimine pärast Asacol-ravi alustamist aitab avastada harva esinevat ägedat neerureaktsiooni. Kui ägedat neerureaktsiooni ei esine, võib kontrollperioodi vahemikku pikendada 3-kuuni ja seejärel ühe korrani aastas pärast 5. aastat. Kui esineb neerupuudulikkusele viitavaid laboratoorseid või kliinilisi nähte, tuleb neid teste teostada koheselt. Neerupuudulikkusele viitavate sümptomite või haigusnähtude ilmnemisel tuleb ravi Asacol-iga otsekohe katkestada ning patsiendid peavad koheselt pöörduma arsti poole.

Kopsukahjustus

Kopsukahjustusega patsiente, eriti astma esinemise korral on vajalik eriti hoolikalt jälgida ravi ajal Asacol-iga.

Kõrvaltoime sulfasalasiini suhtes

Patsiente, kellel on teada kõrvaltoimete esinemine ravimite suhtes, mis sisaldavad sulfasalasiini, tuleb ravida hoolika arstliku järelvalve all. Mesalasiini akuutse talumatuse sümptomite, nt kõhukrambid, äge kõhuvalu, palavik, tugev peavalu või lööve ilmnemisel tuleb ravi otsekohe katkestada.

Vere düskraasia

Väga harvadel juhtudel on täheldatud rasket vere düskraasiat. Vere düskraasiale viitavate sümptomite või haigusnähtude ilmnemisel, nt ebaselge põhjusega veritsused, hematoom, purpur, aneemia, püsiv palavik või kurguvalu või nende kahtluse korral tuleb Asacol-ravi otsekohe katkestada ning patsiendid peavad koheselt pöörduma arsti poole. Enne Asacol-ravi alustamist ja ravi ajal tuleb teha vereanalüüse (koos vere vormelementide valemiga). Reeglipäraselt toimuvad kontrollid 14 päeva pärast ravi

alustamist, siis 2...3 korda soovitatavalt iga 4 nädala järel. Kui näidud on normipärased, peaks kontrolltesti läbi viima iga 3 kuu järel. Kui esinevad sümptomid, tuleb testid läbi viia koheselt.

Maksapuudulikkus

Mesalasiini kasutanud patsientidel on teatatud maksa ensüümide aktiivsuse tõusust.

Maksapuudulikkusega patsientidele tuleb Asacol-i ordineerida ettevaatusega. Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb teha vereanalüüse (maksatalitluse parameetrid nagu ALT ja AST). Reeglipäraselt toimuvad kontrollid 14 päeva pärast ravi alustamist, siis 2...3 korda soovitatavalt iga 4 nädala järel. Kui näidud on normipärased, peaks kontroll testi läbi viima iga 3 kuu järel. Kui esinevad sümptomid, tuleb testid läbi viia koheselt.

Südame ülitundlikkusreaktsioonid

Asacol-ravi ajal on harva teatatud mesalasiinist tingitud südame ülitundlikkusreaktsioonidest (müo- ja perikardiit). Kui kahtlustatakse mesalasiinist tingitud südame ülitundlikkust, ei tohi Asacol-i kasutada. Ettevaatusega tuleb Asacol-i kasutada patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud allergilise taustaga müo- või perikardiit.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand

Mao- või kaksteistsõrmikuvaahandi esinemise korral tuleb ravi alustada ettevaatusega.

Eakad

Eakatele patsientidele tuleb ravimit ordineerida ettevaatusega ja üksnes normaalse neeru- ja maksafunktsiooni või mittetõsise neeru- või maksapuudulikkuse korral, vt lõik 4.3.

Lapsed

Andmed ravimi toime kohta lastel (6-18-aastased) on piiratud, vt lõik 4.2.

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp-laktaasi puudulikkus või glükoosigalaktoosi malabsorptsioon ei tohi antud ravimit kasutada.

Tabletid väljaheites

On teatatud väikesest arvust juhtumitest, kus väljaheites on leitud terve tablett. Mõnedel juhtudel võib tühi tableti kate väljaheites näida kui terve tablett. Kui korduvalt leitakse väljaheites terve tablett, peaks patsient võtma ühendust oma arstiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Piiratud andmete alusel vähendab mesalasiin varfariini antikoagulaatiivset toimet.

Patsientidel, keda ravitakse samaaegselt asatiopriini, 6-merkaptopuriini või tioguaniiniga, tuleb arvestada võimalusega, et asatiopriin, 6-merkaptopuriin või tioguaniin võivad tugevdada müelosupressiivset toimet. Selle tulemusel võib esineda eluohtlikke infektsioone. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni ja müelosupressiooni sümptomite suhtes. Nimetatud ravimite samaaegsel kasutamisel, eriti ravi alguses, tuleb regulaarselt (kord nädalas) kontrollida vererakkude arvu perifeerses veres, eelkõige leukotsüütide, trombotsüütide ja lümfotsüütide arvu, vt lõik 4.4. Kui valgete vereliblede näit on stabiilne ühe kuu jooksul, siis tuleb testida iga 4 nädala järel järgnevad 12 nädalat, peale mida on õigustatud 3-kuuline jälgimise intervall.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Asacol-i kasutamise kohta rasedatel puuduvad piisavad andmed. Siiski ei leitud piiratud arvul rasedustel (627) mesalasiinravi ajal negatiivseid toimeid rasedusele, lootele või vastsündinu terviselikule seisundile.. Hetkel ei ole preparaadi kasutamise kohta raseduse perioodil rohkem olulist epidemioloogilist infot.

Ühel juhul on täheldatud neerupuudulikkust vastsündinul, kelle ema sai raseduse ajal pikaajalist ravi suure mesalasiini annusega (2-4 g ööpäevas, suukaudselt).

Loomkatsed suukaudse mesalasiini manustamisega ei ole näidanud otseseid või kaudseid negatiivseid mõjusid tiinusele, embrüonaalsele/fetaalsele arengule, sünnile või postnataalsele arengule. Asacol-i tuleks raseduse ajal kasutada ainult siis, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski.

Imetamine

N-atsetüül-5-aminosalitsüülhape ja väiksemas koguses mesalasiin erituvad rinnapiima. Antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Preparaadi kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal inimesel on liiga vähe kogemusi. Ülitundlikkusreaktsioone nagu kõhulahtisus ei saa imikul välistada. Seetõttu tuleks Asacol-i rinnaga toitmise ajal kasutada vaid siis, kui sellest saadav oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud. Kui imikul tekib kõhulahtisus, tuleks imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Ei ole täheldatud toimeid fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Asacol-il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusprofili kokkuvõte

Asacol 800 mg toimeainet modifitseeritud vabastava tableti ohutust ja toimet võrreldes platseeboga hinnati 10-nädala pikkuses kontrollitud uuringus 140-l kerge või mõõduka ägeda haavandilise koliidiga patsiendil. Raviga seotud kõrvaltoimetest Asacol-i võtnud patsientide grupis oli kõige sagedasem haavandilise koliidi halvenemine (3,6%), hematuuria (2,9%) ja ketonuuria (2,1%). Tabelis 1 on välja toodud raviga seotud kõrvaltoimed, mis esinesid Asacol-i ja platseebo grupis sagedusega $\geq 1\%$. Kõik Asacol 800 mg toimeainet modifitseeritud vabastava tableti kõrvaltoimed olid kerge kuni mõõduka raskusega. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 8,6% Asacol-i grupi patsientidest ja 21,3% platseebogrupi patsientidest. Enamus ravimiga seotud toimetest, mis viisid ravi katkestamiseni olid seotud haavandilise koliidi halvenemisega.

Tabel 1: Mesalasiiniga seotud kõrvaltoimed esinemissagedusega $\geq 1\%$ uuringus, milles manustati kerge või mõõduka ägeda haavandilise koliidiga patsientidele Asacol 800 mg toimeainet modifitseeritud vabastavaid tablette või platseebot.

Kõrvaltoimed	% 140-st patsiendist (Asacol 800 mg tabletid)	% 141-st patsiendist (platseebo)
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia	1,4	0,7
Eosinofiilia	1,4	0,0
Leukotsütoos	1,4	0,0
Makrotsütoos	1,4	0,0
Monotsütopeenia	1,4	2,8
Seedetrakti häired		
Haavandilise koliidi halvenemine	3,6	8,5
Hemorroidid	1,4	0,0
Maksa ja sapiteede häired		
Hüperbilirubineemia	1,4	1,4

Närvisüsteemi häired		
Peavalu	1,4	0,7
Neerude ja kuseteede häired		
Hematuuria	2,9	2,1
Ketonuuria	2,1	0,7

On teatatud ka organspetsiifilistest ravimi kõrvaltoimetest, mis kahjustasid südant, kopse, maksa, neerusid, pankreast, nahka ja nahaaluskudesid.

Ravi tuleb koheselt peatada, kui ilmnevad ravimitalumatuse sümptomid, nt kõhukrambid, äge kõhuvalu, palavik, tugev peavalu ja lööve.

b) Kõrvaltoimete kokkuvõte

Lisaks ülalmainitud kõrvaltoimetele, mida täheldati Asacol 800 mg tablettidega läbi viidud kliinilises uuringus, on allpool ära toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud kaheksas (8) topeltpimedas ja viies (5) avatud kliinilises uuringus kokku 739 patsiendil, keda raviti Asacol 400 mg toimeainet modifitseeritud vabastava tablettidega ja info spontaansetest teavitustest, kirjandusest ja EL Mesalasiini Ohutusprofiilist, 7. Aprill 2011. Mõnede kõrvaltoimete sagedust ei saa piiratud teavitusallika tõttu usaldusväärselt hinnata.

Sage: >1/100 kuni <1/10, aeg-ajalt: >1/1000 kuni <1/100, harv >1/10 000 kuni <1/1000, väga harv <1/10 000, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: eosinofiilia (allergilise reaktsiooni osana).

Väga harv: muutused vererakkude arvus (aplastiline aneemia, agranulotsütoos, pantsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia).

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkusreaktsioonid nagu näiteks allergiline nahalööve, ravimist tingitud palavik, erütematoosse luupuse sündroom, pankoliit.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: paresteesia.

Harv: peavalu, peapööritus.

Väga harv: perifeerne neuropaatia.

Südame häired

Harv: müokardiit, perikardiit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: allergilised ja fibrootilised kopsureaktsioonid (kaasa arvatud düspnoe, köha, bronhospasm, alveoliit, pulmonaarne eosinofiilia, kopsu infiltratsioon, pneumoniit), interstitsiaalne pneumoonia, eosinofiilne pneumoonia, kopsu kahjustused.

Seedetrakti häired

Sage: düspepsia.

Harv: kõhuvalu, diarröa, meteorism, iiveldus, oksendamine.

Väga harv: äge pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: muutused maksa funktsiooni näitajates (transaminaaside ja kolestaasi näitajate tõus), hepatiit, kolestaatiline hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve.

Aeg-ajalt: urtikaaria, pruritus.

Väga harv: alopeetsia.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: artralgiat, müalgia.

Teadmata: luupusetaoline sündroom koos perikardiidi ja pleuroperikardiidi kui juhtivate sümptomite ning nahalööbe ja artralgiaga.

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: neerutalitluse halvenemine, äge ja krooniline interstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom, neerupuudulikkus, mis võib olla pöörduv kui ravimi kasutamine varakult lõpetada.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: oligospermia (mööduv).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: palavik, valu rinnas.

Uuringud

Teadmata: vere kreatiniinisalduse suurenemine, kaalulangus, kreatiini kliirensi vähenemine, amülaasisalduse suurenemine, erütrotsüütide settimisea kiirenemine, lipaasisalduse suurenemine, jääklämmastiksisalduse suurenemine.

c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teatud hulk ülalmainitud kõrvaltoimeid on tõenäoliselt seotud pigem põletikulise soolehaiguse kui Asacol-i/mesalasiini ravimiga. See kehtib eriti seedetrakti kõrvaltoimete, artralgiat ja alopeetsia puhul.

Et vältida vere düskraasia teket, tuleb luuüdi kahjustusega patsientide ravi ajal eriti hoolikalt jälgida, vt lõik 4.4.

Manustamine koos immunosupressiivsete ravimitega, näiteks nagu asatiopriin või 6-merkaptopuriin või tioguaaniin, võib esile kutsuda eluohtlikke infektsioone, vt lõik 4.5.

d) Lapsed

Ohutusandmed Asacol-i kasutamise kohta lastel on piiratud. Arvatakse, et lastel on võimalike kõrvaltoimete sihtorganid samad, mis täiskasvanutel (süda, kopsud, maks, neerud, pankreas, nahk ja nahaaluskoe).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise (kaasaarvatud tahtlik suitsiid suure annuses suukaudse mesalasiiniga) kohta on vähe andmeid ja need ei viita neeru- või maksatoksilisusele. Spetsiifilist antidooti mesalasiinile ei ole teada, üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: soolepõletike vastased ained, ATC kood: A07EC02

Toimemehhanism

Asacol sisaldab mesalasiini ehk 5-aminosalitsüülhapet, mille põletikuvastase toime mehhanism pole täiesti selge. On näidatud, et mesalasiin inhibeerib LTB_4 -stimuleeritud intestinaalsete makrofaagide migratsiooni ja seega võib vähendada intestinaalset põletikku piirates makrofaagide migratsiooni põletiku alale. Proinflammatoorsete leukotrienide (LTB_4 ja 5-HETE) produktsioon sooleseina makrofaagides on pärssitud. Hiljuti on näidatud ka mesalasiini võimet aktiveerida PPAR- γ retseptoreid, mis avaldab vastupidist toimet rakutuuma poolt vahendatud soole põletikumehhanismide aktiveerumisele.

Farmakodünaamilised toimed

Katsetingimustes on mesalasiin pärssinud tsüklooksügenaasi ja seeläbi tromboksaan B_2 ja prostaglandiin E_2 vabanemist, ent antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Mesalasiin pärssib trombotsüüte aktiveeriva faktori (PAF) moodustumist. Mesalasiin on ka antioksidant: on näidatud, et ta vähendab reaktiivsete hapnikuosakeste moodustumist ja seob vabu radikaale.

Haavandilise koliidi puhul on käärsoole vähi tekkerisk pisut kõrgeks tõlgendatud. Mesalasiini toime jälgimine eksperimentaalsetes uuringutes ja biopsia tulemustes kinnitab, et mesalasiin ennetab koliidist põhjustatud käärsoole vähi teket põletikust sõltuva ja põletikust mittesõltuva signaali ülekandete pärssimise kaudu, mis on seotud koliidist põhjustatud käärsoole vähi arenguga. Samas meta-analüüsi andmetest, mis on saadud nii remissiooni kui ägenemisega patsientidelt, ei selgu mesalasiini kasutamise seotud kasu või risk haavandilise koliidi vähi tekkes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kerge ja mõõdukas äge haavandiline koliit

Seda näidustust on uuritud veel seitsme kontrollitud ja kolme avatud kliiniliseuuringuga, millesse kaasati 787 patsienti, kellest 559-le manustati Asacol 400 mg toimeainet modifitseeritud vabastab tabletti. Kolm uuringut oli platseebokontrolliga, millest ühes võrreldi Asacol'i teise suukaudse mesalasiini sisaldava ravimiga. Viis uuringut viidi läbi ilma võrdluseta. Üks uuring võrdles mesalasiini efektiivsust sulfasalasiiniga. Uuringu käigus muudeti Asacol'i annust 1,2-lt g/ööpäevas 4,8 g/ööpäevas. Ühes uuringus kasutati arvutiga töödeldud morfomeetrilist uuringut hindamaks Asacol'i efektiivsust võrreldes prednisolooni klistiiriga. Need uuringud tõestasid Asacol'i ohutust ja efektiivsust kerge ja mõõduka haavandilise koliidi ravis annuses 2,4...4,8 g/ööpäevas.

Haavandilise koliidi remissiooni säilitusravi

Seda näidustust uuriti viies kontrollitud ja kahes avatud kliinilises uuringus, milles osales 677 patsienti, kellest 406-l kasutati Asacol 400 mg toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti. Kolmes uuringus võrreldi Asacol-ravi sulfasalasiiniga, ühes uuringus teise suukaudse mesalasiini ravimiga ja ühes uuringus võrreldi platseeboga. Annused olid vahemikus 0,8...4,4 g mesalasiini ööpäevas. Need uuringud tõestasid Asacol'i ohutust ja efektiivsust haavandilise koliidiremissiooni säilitusravis annuses 1,6...2,4 g/ööpäevas.

Crohn'i tõve ileokoliidi remissiooni säilitusravi

Seda näidustust uuriti ühes topeltpimedas, ühes retrospektiivses ja kahes avatud kliinilises uuringus, milles osales 336 patsienti, kellest 159-l kasutati Asacol 400 mg toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti. Ühes uuringus võrreldi Asacol-ravi sulfasalasiiniga ja kolmes uuringus võrreldi platseeboga või siis üldse ilma ravita. Kahe uuringu tulemused kinnitasid operatsioonijärgse Crohni tõve retsidiivi teket ennetavat toimet. Need uuringud toetasid Asacol'i ohutust ja efektiivsust peensoole lõpuosa ja käärsoole Crohn'i tõve, kaasa-arvatud operatsioonijärgsete patsientide ravis annuses 2,4 g ööpäevas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Asacol-tabletid on kaetud pH-tundliku polümeeriga, mis tagab toimeaine vabanemise ainult piirkonnas, kus $pH > 7$, ehk peensoole lõpposas ja käärsooles, mis on põletikulise soolehaiguse korralenim tabatud põletikust. Kui tableti kate vigastada, siis mesalasiin vabaneb edasi sõltumata pH-st. Asacol-tabletid on väljatöötatud eesmärgiga, et mesalasiini imendumine seedetraktisoleks võimalikult vähene.

Tabelis 2 on kokku võetud mesalasiini ja selle metaboliidi N-atsetüül-mesalasiini farmakokineetilised näitajad peale 2,4 g mesalasiini manustamist tervetele vabatahtlikele tühja kõhuga, millele järgnes manustamine koos toiduga.

Pärast 6-e Asacol 400 mg toimeainet modifitseeritud vabastava tableti manustamist ühekordse annusena koos söögiga tõusis mesalasiini C_{max} 2,39 korda ja ekspositsiooni aeg (AUC_{0-tlast}) pikenes 1,57 korda. N-atsetüül mesalasiini C_{max} väärtused suurenesid manustamisel koos söögiga 1,55 korda ja ekspositsiooni aeg tõusis vaid 1,1 korda.

Pärast 3-e Asacol 800 mg toimeainet modifitseeritud vabastava tableti manustamist ühekordse annusenakoos söögiga tõusis mesalasiini C_{max} 1,69 korda ja ekspositsiooni aeg pikenes 1,23 korda. N-atsetüül mesalasiini C_{max} väärtused suurenesid manustamisel koos söögiga 1,28 korda ja ekspositsiooni aeg praktiliselt ei muutunud.

Muutumata kujul mesalasiini ja selle metaboliidi N-atsetüül-mesalasiini leiu alusel uriinis, eritus 60 tunni jooksul ühekordsest 6-e Asacol tableti annusest umbes 25% (metaboliidina rohkem kui 95%) ja umbes 30% annusest (metaboliidina rohkem kui 90%) vastavalt manustatuna ilma söögita ja manustatuna koos söögiga.

Ühekordse annusena 3-e Asacol tableti manustamise järgselt oli renaalne ekskretsioon 60 tunni jooksul umbes 23% (metaboliidina rohkem kui 95%) nii ilma toiduta kui ka koos toiduga manustamisel.

Tabel 2: Farmakokineetilised näitajad peale 2,4 g mesalasiini manustamist tervetele vabatahtlikele ilma toiduta, millele järgnes manustamine koos toiduga (6 Asacol 400 mg toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti või 3 Asacol 800 mg toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti).

Näitaja	6 Asacol 400 mg tabletti				3 Asacol 800 mg tabletti			
	Mesalasiin		N-atsetüül- mesalasiin		Mesalasiin		N-atsetüül- mesalasiin	
	toiduta	toiduga	toiduta	toiduga	toiduta	toiduga	toiduta	toiduga
t_{lag}^1 (h)	4,5	9,0	=	=	4,5	14,5	=	=
C_{max}^2 (ng/mL)	722,11	1725,93	1437,90	2235,32	387,86	653,56	971,09	1245,46
t_{max}^3 (h)	9,5	22,0	12,0	24,0	14,0	30,0	14,0	30,0
$t_{1/2}^4$ (h) (vahemik)	20 (5 – 77)	=	=	=	17 (10 – 50)	=	=	=
CL^5 (L/h)	135	=	=	=	318	=	=	=

¹ t_{lag} keskmine (mesalasiini alumine määramispiir 2 ng/mL)

² C_{max} geomeetriline keskmine

³ t_{max} keskmine

⁴eliminatsiooni poolväärtusaja $t_{1/2}$ mediaan

⁵kogu näiva kliirensi (CL) geomeetriline keskmine

Jaotumine

Umbes 43% mesalasiinist ja umbes 78% N-atsetüül mesalasiinist seondub plasmavalkudega. Umbes 75% manustatud annusest jääb soole valendikku ja limaskestast. Keskmine jaotusruumala kg kehamassi kohta (V_{dw}) oli 59,07 l/kg (geomeetriline keskmine: 48,86 l/kg) 2,40 g mesalasiini üksikannuse manustamise järgselt (6 Asacol 400 mg tabletti) tervetel vabatahtlikel ilma toiduta manustamisel. Kui eeldada, et annustatud doosist imendub 24,8%, siis see näit on vastav 14,65 l/kg (geomeetriline keskmine: 12,12 l/kg).

Üksikannusena 3-e Asacol 800 mg tableti manustamise järgselt oli V_d 147,73 l/kg (geomeetriline keskmine: 76,06 l/kg) tervetel vabatahtlikel ilma toiduta manustamisel. Kui eeldada, et annustatud doosist imendub 23,2%, siis see näit on vastav 34,27 l/kg (geomeetriline keskmine: 17,65 l/kg). Inimese rinnapiimas on leitud väikeses koguses mesalasiini ja N-atsetüül mesalasiini. Selle kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud.

Biotransformatsioon

Mesalasiin metaboliseerub nii maksas kui ka soole limaskestas inaktiivseks metaboliidiks N-atsetüül mesalasiiniks. Vähemalt 90% uriinist leitavast ravimist peale suukaudu manustamist on peamise metaboliidina N-etasetüül-mesalasiinina.

Eritumine

Enamus mesalasiinist eritub mesalasiini ja selle N-atsetüül metaboliidi kujul väljaheite ja uriiniga.

Kogu näiva mesalasiini kliirensi geomeetriline keskmine tervetel vabatahtlikel 2,4 g mesalasiini (6 Asacol 400 mg tabletti) manustamise järgselt ilma toiduta oli umbes 135 l/h (CV% = 61,43).

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 20 tundi, varieerudes 5...77 tundi.

Kogu näiva mesalasiini kliirensi geomeetriline keskmine tervetel vabatahtlikel 3 Asacol 800 mg tabletti manustamise järgselt ilma toiduta oli umbes 318 l/h (CV% = 137,67). Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 17 tundi, varieerudes 10...50 tundi.

Umbes 25% (6 Asacol 400 mg tabletti) ja umbes 23% (3 Asacol 800 mg tabletti) kogu manustatud annusest leiti uriinist 60 tunni jooksul, kui tablette manustati ilma toiduta, peamiselt N-atsetüül mesalasiini kujul ja lähteühendina (umbes 1%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

3-e testperioodiga ja 3-e tõstetava suukaudse annusega ristuuringus, kus manustati Asacol 400 mg toimeainet modifitseeritud vabastavaid tablette iga 6 tunni järel 4-järjestikuse annusena (kogu mesalasiini ööpäevane annus: 3200, 4800, 6400 mg), näidati, et mesalasiini imendumise ja eritumise kineetika on annusest sõltuv. Igast annusest umbes $\frac{3}{4}$ jäi terapeutilise toime avaldamiseks käärsoolde. Ainult umbes $\frac{1}{4}$ igast annusest imendus ja eritus uriiniga, peamiselt metaboliidina. Lähtuvalt ravimi eritumisest uriiniga, vereplasma C_{max} väärtusest ja kombineeritud vereplasma AUC väärtusest, oli annuse ja toime vaheline seos Asacol-i 3 tableti manustamisel lineaarne. Asacol-i kliiniline toime peaks olema sarnane annuste vahemikele, mida hinnati nendes uuringutes.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Spetsiaalseid uuringuid ei ole läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistest uuringutest ei ole ilmnenud muid ohutusandmeid, kui on juba kirjeldatud eelolevas ravimi omaduste kokkuvõtte alalõikudes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Asacol 400 mg:

Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), magneesiumstearaat (taimset päritolu) (E572), talk (E553b), povidoon.

Tableti kate: metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeer (vahekorras 1:2), trietüültsitraat, raudoksiid kollane(E172), raudoksiid punane (E172), makrogool 6000.

Asacol 800 mg:

Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat, talk, povidoon.

Tableti kate: metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeer, talk, dibutüülftalaat, raudoksiid, makrogool 6000.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

400 mg tablett: 20 ja 100 tabletti blisterpakendis (PVC/alumiinim).

800 mg tablett: 10 ja 50 tabletti blisterpakendis (PVC/alumiinim).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
SE-167 51 Bromma
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

400 mg tablett: 452604

800 mg tablett: 501605

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

400 mg tablett:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

800 mg tablett:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014.