

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Asacol 400 mg enterotablett

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver enterotablett inneholder: mesalazin 400 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt: 76,4 mg laktose se pkt 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Enterotablett

Beskrivelse av formuleringen:

Rødbrune drasjerte tabletter, 14x5x5 mm.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon(er)**

Asacol er indisert hos voksne, barn over 6 år og ungdom for:

Ulcerøs kolitt.

Crohns sykdom.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Dosering bør tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad og toleranse.

#### Voksne

*Ulcerøs kolitt:* Vedlikeholdsbehandling: 1600-2400 mg 1 gang per dag eller fordelt på 2-3 doser. Ved forverring kan dosen økes til 4800 mg fordelt på 2-3 doser.

*Crohns sykdom:* Vedlikeholdsbehandling: 1600-2400 mg per dag fordelt på 2-3 doser. Ved forverring kan dosen økes til 4800 mg fordelt på 2-3 doser.

#### Eldre personer

Den normale dosen for voksne kan brukes med mindre lever- eller nyrefunksjon er alvorlig nedsatt (se pkt. 4.3 og 4.4). Det er ikke utført studier hos eldre personer.

#### Pediatrisk populasjon

Det finnes bare begrenset dokumentasjon for effekt på barn (i alderen 6-18 år).

#### Barn som er 6 år eller eldre

*Ulcerøs kolitt, Crohns sykdom:*

- Aktiv sykdom: Skal besluttes individuelt, startdose er 30-50 mg/kg/dag i delte doser. Maksimal dose: 75 mg/kg/dag i delte doser. Den totale dosen bør ikke overskride 4 g/dag.

- Vedlikeholdsbehandling: Skal besluttes individuelt, startdose er 15-30 mg/kg/dag i delte doser. Den totale dosen bør ikke overskride 2 g/dag.

Det anbefales vanligvis at halv voksendose skal gis til barn med kroppsvekt opp til 40 kg og normal voksendose til de som er over 40 kg.

#### Administrasjonsmåte: Peroral

Enterotablettene skal svelges hele. De skal ikke tygges, knuses eller deles før de svelges. Hvis en eller flere doser ikke er blitt tatt, skal den neste dosen tas til vanlig tid.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor det aktive virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i punkt 6.1. Kjent overfølsomhet for salisylater.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Nedsatt nyrefunksjon

Urinstatus (dip-stick) bør fastslås både før og under behandling, etter vurdering av behandlende lege.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med økt serumkreatinin eller proteinuri. Muligheten for mesalazin-indusert nefrotoksisitet bør undersøkes hos pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandlingen.

Det anbefales at nyrefunksjonen til alle pasienter undersøkes før initiering av Asacol-behandling og at dette gjentas regelmessig under behandlingen. Som retningslinje anbefales oppfølgingstester 14 dager etter påbegynt behandling, og deretter hver 4. uke de etterfølgende 12 ukene. Korte monitoreringsintervaller tidlig etter initiering av Asacol-behandling vil gjøre det mulig å oppdage sjelde, akutte nyrereaksjoner. I fravær av en akutt nyrereaksjon kan monitoreringsintervallet utvides til hver 3. måned og deretter årlig etter 5 års behandling. Hvis ytterligere laboratorie- eller kliniske tegn på nedsatt nyrefunksjon forekommer, skal disse testene utføres umiddelbart. Behandling med Asacol skal seponeres umiddelbart hvis det er tegn på nedsatt nyrefunksjon, og pasienter skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp.

#### Nyrestein

Det er rapportert om tilfeller av nyrestein ved bruk av mesalazin, inkludert steiner som består av 100 % mesalazin. Det anbefales å sikre tilstrekkelig væskeinntak under behandlingen.

#### Misfarging av urinen

Mesalazin kan gi rødbrun misfarging av urinen etter kontakt med blekemidler inneholdende natriumhypokloritt (f.eks. i toalett vasket med blekemidler som inneholder natriumhypokloritt).

#### Alvorlige kutane bivirkninger

I forbindelse med mesalazin-behandling er det rapportert alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

Behandling med mesalazin bør avbrytes ved første tegn på og symptomer i form av alvorlige hudreaksjoner slik som utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

#### Bloddyskresi

Alvorlig bloddyskresi er rapportert svært sjeldent. Asacol-behandling skal seponeres umiddelbart hvis det er mistanke eller bevis på bloddyskresi (tegn som uforklarlig blødning, blåmerker, purpura, anemi,

vedvarende feber eller sår hals), og pasienter skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Det anbefales at blodprøver (differensialtelling) utføres før initiering av Asacol og under behandling i henhold til leges vurdering. Generelt anbefales det at oppfølgingstester utføres 14 dager etter behandlingsstart, deretter ytterligere to til tre tester med 4-ukers intervaller. Hvis funnene er normale, bør oppfølgingstester utføres hver 3.måned. Ved forekomst av ytterligere symptomer bør disse testene utføres umiddelbart.

#### Nedsatt leverfunksjon

Økte leverenzymnivåer er rapportert hos pasienter som bruker mesalazin-inneholdende preparater. Forsiktighet anbefales hvis Asacol administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det anbefales at blodprøver (leverfunksjonsparametre som f.eks. ALAT eller ASAT) utføres før initiering av Asacol og under behandling i henhold til leges vurdering. Generelt anbefales det at oppfølgingstester utføres 14 dager etter behandlingsstart, deretter ytterligere to til tre tester med 4-ukers intervaller. Hvis funnene er normale, bør oppfølgingstester utføres hver 3. måned. Ved forekomst av ytterligere symptomer bør disse testene utføres umiddelbart.

#### Kardiale overfølsomhetsreaksjoner

Mesalazin-induserte kardiale overfølsomhetsreaksjoner (myo- og perikarditt) er i sjeldne tilfeller rapportert med Asacol. Hvis det foreligger mistanke om mesalazin-induserte overfølsomhetsreaksjoner, må Asacol ikke introduseres på nytt. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har utviklet myo- eller perikarditt grunnet overfølsomhetsreaksjoner uavhengig av årsak.

#### Idiopatisk intrakraniell hypertensjon

Idiopatisk intrakraniell hypertensjon (pseudotumor cerebri) er rapportert hos pasienter som får mesalazin. Pasienter bør gjøres oppmerksomme på tegn og symptomer på idiopatisk intrakraniell hypertensjon, inkludert alvorlig eller gjentakende hodepine, synsforstyrrelser og tinnitus. Dersom idiopatisk hypertensjon inntreffer, bør seponering av mesalazin vurderes.

#### Pulmonær sykdom

Pasienter med pulmonær sykdom, spesielt astma, bør følges opp nøye under behandling med Asacol.

#### Bivirkninger ved bruk av sulfasalazin

Pasienter som har opplevd bivirkninger ved sulfasalazin-behandling, bør være under nøye medisinsk overvåkning. Behandlingen må seponeres umiddelbart dersom akutte symptomer på intoleranse forekommer som f.eks. magekramper, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett.

#### Sår i ventrikel eller duodenum

Ved tilfeller av eksisterende sår i ventrikel eller duodenum skal forsiktighet utvises ved behandlingsstart basert på teoretisk grunnlag.

#### Karbohydratintoleranse

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### Asacol inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

#### Tabletter i avføringen

Det er mottatt et begrenset antall rapporter relatert til intakte tabletter i avføringen. Det som tilsynelatende er intakte tabletter kan i enkelte tilfeller stort sett være tomme skall av de drasjerte tablettene. Hvis intakte tabletter observeres ofte i avføringen bør pasienten rådføre deg med legen sin.

#### Eldre personer

Bruk hos eldre personer bør håndteres med forsiktighet, og preparatet bør kun forskrives til pasienter som har en normal eller ikke-alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

#### Pediatrisk populasjon

Det er kun begrenset dokumentasjon relatert til effekt hos barn (6-18 år) (se pkt. 4.2).

### **4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt gjennomført.

Det er mulig at mesalazin reduserer den antikoagulerende effekten av warfarin.

Hos pasienter som samtidig behandles med azatioprin, eller 6-merkaptopurin eller tioguanin, bør det tas hensyn til en mulig økning i myelosuppressive effekter av azatioprin, eller 6-merkaptopurin eller tioguanin. En livstruende infeksjon kan oppstå som følge av dette. Pasientene bør observeres nøye for symptomer på infeksjon og myelosuppresjon. Blodprøver (spesielt differensialtelling av leukocytter, trombocytter og lymfocytter) bør utføres regelmessig (ukentlig) og da særlig ved initiering av et slikt kombinasjonsregime (se pkt. 4.4). Hvis de hvite blodcellene er stabile etter 1 måned, vil det være tilstrekkelig med testing hver 4.uke i de etterfølgende 12 ukene etterfulgt av monitorering hver 3.måned.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det finnes ingen adekvate data på bruk av Asacol hos gravide kvinner. Data på et begrenset antall (627) eksponerte gravide indikerer likevel ingen bivirkninger av mesalazin hos den gravide eller hos fosteret/det nyfødte barnet. Det er per i dag ingen tilgjengelige relevante epidemiologisk data.

I et enkelt tilfelle, etter langtidsbruk av høye doser av mesalazin (2-4 g, peroralt) under graviditet, ble det rapportert nyresvikt hos en nyfødt.

Dyrestudier på peroral mesalazin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller utvikling etter fødsel.

Asacol bør bare benyttes under graviditet dersom den mulige fordelen oppveier den mulige risikoen.

#### Amming

N-acetyl-5-aminosalisylsyre og i mindre grad mesalazin skilles ut i morsmelk. Det er per i dag bare begrenset erfaring hos kvinner som ammer. Overfølsomhetsreaksjoner, f. eks. diaré hos spedbarn, kan ikke utelukkes. Asacol bør derfor bare benyttes under amming dersom den mulige fordelen oppveier den mulige risiko. Hvis spedbarnet utvikler diaré, bør ammingen avbrytes.

#### Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist effekt på fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Asacol har ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### *a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen*

Organspesifikke bivirkninger som påvirker hjertet, lungene, leveren, nyrene, pankreas, huden og subkutant vev er rapportert.

Behandlingen må seponeres umiddelbart ved forekomst av akutte symptomer på intoleranse som f.eks. magekramper, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett.

I forbindelse med mesalazin-behandling er det rapportert alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4).

*b) Tabulert sammendrag over bivirkninger*

Bivirkninger som er relatert til denne indikasjonen, rapportert fra 8 dobbeltblinde og 5 åpne kliniske studier med 739 pasienter behandlet med Asacol 400 mg enterotabletter samt informasjon fra spontanrapporter, litteratur og EU Core Safety Profilen til mesalazin datert 7. april 2011 er listet nedenfor. Frekvensen til noen av bivirkningene kan ikke anslås nøyaktig på grunn av begrenset informasjon i rapportene.

Vanlige: ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige: ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

Sjeldne: ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne: ( $< 1/10\ 000$ )

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

**Sykdommer i blod og lymfatisk organer**

Mindre vanlige: Eosinofili (som del av en allergisk reaksjon).

Svært sjeldne: Endrede blodverdier (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, neutropeni, leukopeni og trombocytopeni).

**Forstyrrelser i immunsystemet**

Svært sjeldne: Overfølsomhetsreaksjoner som for eksempel allergisk eksantem, legemiddelfeber, lupus erythematosus syndrom, pankolitt.

**Nevrologiske sykdommer**

Mindre vanlige: Parestesi.

Sjeldne: Hodepine, svimmelhet.

Svært sjeldne: Perifer neuropati.

Ikke kjent: Idiopatisk intrakraniell hypertensjon (se pkt. 4.4).

**Hjertesykdommer**

Sjeldne: Myokarditt, perikarditt.

**Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum**

Svært sjeldne: Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (inkludert dyspne, hoste, bronkospasme, alveolitt, pulmonær eosinofili, lunge infiltrasjon, pneumonitt), interstitiell pneumoni, eosinofil pneumoni, lungesykdom.

Ikke kjent: Pleuritt.

**Gastrointestinale sykdommer**

Vanlige: Dyspepsi.

Sjeldne: Magesmerte, diaré, luftplager, kvalme, oppkast.

Svært sjeldne: Akutt pankreatitt.

**Sykdommer i lever og galleveier**

Svært sjeldne: Endringer i leverfunksjonsparametere (økning i transaminaser og kolestase parametere), hepatitt, kolestatisk hepatitt.

**Hud- og underhudssykdommer**

Vanlige: Utslett.

|                |                                                                                                                                      |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mindre vanlig: | Urtikaria, pruritus.                                                                                                                 |
| Sjeldne:       | Lysoverfølsomhet*<br>*se pkt. c).                                                                                                    |
| Svært sjeldne: | Alopecia.                                                                                                                            |
| Ikke kjent:    | Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN). |

#### **Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett**

|                |                                                                                                                |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært sjeldne: | Artralgi, myalgi.                                                                                              |
| Ikke kjent:    | Lupus-lignende syndrom med perikarditt og pleuraperikarditt som prominente symptomer samt utslett og artralgi. |

#### **Sykdommer i nyre og urinveier**

|                |                                                                                                                                                                 |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært sjeldne: | Svekket nyrefunksjon inkludert akutt og kronisk interstitiell nefritt og nyresvikt, nefrotisk syndrom, nyresvikt som kan være reversibel ved tidlig seponering. |
| Ikke kjent:    | Nyrestein**<br>**se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon.                                                                                                       |

#### **Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer**

|                |                           |
|----------------|---------------------------|
| Svært sjeldne: | Oligospermi (reversibel). |
|----------------|---------------------------|

#### **Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet**

|                 |                                                                                                                                         |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mindre vanlige: | Pyreksi, brystsmerte.                                                                                                                   |
| Ikke kjent:     | Intoleranse mot mesalazin med økt C-reaktivt protein og/eller symptomer som diaré og feber som etterligner den underliggende sykdommen. |

#### **Undersøkelser**

|             |                                                                                                              |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ikke kjent: | Økt blodkreatinin, vekttap, redusert kreatininclearance, økt amylase, økt blodsenkning, økt lipase, økt BUN. |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### *c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Et ukjent antall av de ovennevnte bivirkningene er sannsynligvis forbundet med den underliggende kronisk inflammatoriske tarmsykdommen og ikke nødvendigvis relatert til Asacol/mesalazin-preparatet. Dette gjelder spesielt for de gastrointestinale bivirkningene, artralgi og alopesi.

For å unngå dyskrasi som følge av utvikling av benmargsdepresjon skal pasientene monitoreres nøye (se pkt. 4.4).

Ved samtidig administrering av mesalazin og immunsuppressive legemidler som f.eks. azatioprin, 6-MP eller tioguanin kan livstruende infeksjoner forekomme (se pkt. 4.5).

#### **Lysoverfølsomhet**

Mer alvorlige reaksjoner er rapportert hos pasienter med eksisterende hudtilstander slik som atopisk dermatitt og atopisk eksem.

#### *d) Pediatrisk populasjon*

Det er kun begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved bruk av Asacol tabletter i den pediatriske populasjonen. Det forventes at målorganene for mulige bivirkninger i den pediatriske populasjonen vil være den samme som for voksne (hjertet, lungene, lever, nyrene, pankreas, huden og subkutan vev).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Det foreligger begrenset med data om overdosering (for eksempel selvmordforsøk ved høye perorale doser av mesalazin), men det er ikke sett tegn på nyre eller levertoksisitet. Det finnes ingen spesifikk antidot og behandlingen er symptomatisk og støttende.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutiskgruppe: Antiinflammatorisk middel ved tarmlidelser, ATC-kode: A07E C02

#### Virkningsmekanisme

Asacol inneholder mesalazin, også kjent som 5-aminosalicylsyre, som har en antiinflammatorisk effekt via en ikke fullstendig klarlagt mekanisme. Det er vist at mesalazin hemmer LTB<sub>4</sub>-stimulert migrering av intestinale makrofager og dermed kan redusere intestinal inflammasjon ved å hindre migrasjon av makrofager til betente områder. Produksjonen av proinflammatoriske leukotriener (LTB<sub>4</sub> og 5-HETE) i makrofagene i tarmveggen blir derfor hemmet. Det har blitt vist at mesalazin aktiverer PPAR- $\gamma$  reseptorer som motvirker nukleær aktivering av inflammatorisk respons i tarmen.

#### Farmakodynamiske effekter

Mesalazin har i forsøk hemmet cyklooksygenase, og dermed frigjøringen av tromboksan B<sub>2</sub> og prostaglandin E<sub>2</sub>, men den kliniske signifikansen av denne effekten er fortsatt uklar. Mesalazin hemmer dannelsen av plateaktiverende faktor (PAF).

Mesalazin er også en antioksidant som er vist å redusere dannelsen av reaktive oksygenprodukter samt å fange frie radikaler.

Usikre epidemiologiske data indikerer at langvarig vedlikeholdsbehandling med mesalazin kan redusere risikoen for coloncancer.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Mild til moderat akutt ulcerøs kolitt*

En placebokontrollert, dobbeltblind studie med Asacol 800 mg enterotabletter (4,8 g/dag) ble gjennomført med 281 pasienter. Det primære endepunktet var klinisk remisjon etter 6 ukers behandling (bl.a. basert på Ulcerative Colitis Disease Activity Index = UCDAI, avføringsfrekvens og blødning per rektum). Klinisk remisjon ble oppnådd hos 35,1 % av pasientene (40 av 114) i gruppen med Asacol og 20,9 % av pasientene (23 av 110) i placebogruppen (p = 0,018).

I et kontrollert studie, ble to doser på 400 mg Asacol (2,4 g/dag og 3,6 g/dag) sammenlignet med en sammenlignbar formulering (2,25 g/dag tidsavhengig frigivelseformulering av mesalazin) og placebo hos 229 pasienter. Reduksjon i UCDAI, etter 8 ukers behandling var 1,5 og 2,9 i grupperne som fikk Asacol 2,4 g/dag og 3,6 g/dag, 1,3 i sammenligningsgruppen og 0,3 i placebogruppen (Asacol 3,6 g forhold til sammenlignbar formulering: P = 0,003). Det var ingen signifikante forskjell i behandlingernes sikkerhetsprofiler.

##### *Vedlikeholdsbehandling av ulcerøs kolitt*

I en kontrollert studie med 131 pasienter, ble Asacol 400 mg (2,4 g/dag) sammenlignet med en tidsavhengig frigivelseformulering av mesalazin (2,25 g/dag). Andelen pasienter uten blodig avføring etter 48 ukers behandling var 76,9 % i Asacolgruppen og 69,2 % i sammenligningsgruppen (ingen signifikant forskjell:  $P = 0,27$ ).

#### *Mild til moderat akutt Crohns sykdom*

I en dobbeltblind studie, ble Asacol 400 mg (3,2 g/dag) sammenlignet med placebo i 16 uker hos 38 pasienter med mild til moderat aktiv Crohns kolitt eller ileo kolitt. Ett klinisk resultat på enten delvis eller fullstendig suksess, målt ved CDAI resultat ble oppnådd hos 12 av 19 (63 %) pasienter i Asacolgruppen mot 4 av 17 (23,5 %) pasienter i placebogruppen ( $p = 0,042$ ).

#### *Vedlikeholdsbehandling av Crohns sykdom*

En randomisert, placebokontrollert studie undersøkte effekten av Asacol 400 mg (2,4 g/dag) hos 125 pasienter med Crohns sykdom i remisjon. Etter 12 måneder, var 35 pasienter (56 %) i Asacolgruppen og 24 (39 %) pasienter i placebogruppen fremledes i remisjon ( $P = 0,02$ ).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Asacol enterotabletter er drasjert med en pH-responderende polymerfilm som gjør at mesalazin kun frigjøres ved pH over 7, dvs. i terminale ileum og kolon hvor kronisk inflammatorisk tarmsykdom oftest opptrer. Etter den initiale oppløsningen av drasjeringen vil mesalazin frigjøres uavhengig av pH. Asacol enterotabletter er utformet for å minimere absorpsjonen av mesalazin fra fordøyelseskanalen.

Etter administrasjon av en enkeltdose mesalazin på 2,4 g (6 Asacol 400 mg enterotabletter) til friske, fastende frivillige, ble kvantifiserbare mengder mesalazin ( $> 2,00$  ng/ml) observert i plasma etter 4,5 timer (median  $t_{lag}$ ). Geometrisk gjennomsnittlig  $C_{max}$  verdi av mesalazin var 722,11 ng/ml med en median  $t_{max}$  på 9,5 timer, mens det for N-acetyl mesalazin var 1437,90 ng/ml med identisk median  $t_{max}$ , dvs. 12,0 timer.

Basert på uforandret mesalazin og hovedmetabolitten N-acetyl mesalazin gjenvunnet fra oppsamlet urin ved fastende, peroral administrasjon, blir ca. 25 % av dosen (mer enn 95 % som metabolitten) utskilt via nyrene innen 60 timer.

Etter samtidig matinntak i den samme studien resulterte en enkeltdose på 2,4 g mesalazin i kvantifiserbare mengder av mesalazin etter 9,0 timer (median  $t_{lag}$ ). Geometrisk gjennomsnittlig  $C_{max}$  verdi av mesalazin var 1725,93 ng/ml med en median  $t_{max}$  på ca. 22,0 timer, mens det for N-acetyl mesalazin var 2235,32 ng/ml med median  $t_{max}$  på 24,0 timer.

Basert på uforandret mesalazin og hovedmetabolitten N-acetyl mesalazin gjenvunnet fra oppsamlet urin ved peroral administrasjon etter matinntak, blir ca. 30 % av dosen (omtrent 95 % som metabolitten) utskilt via nyrene innen 60 timer.

Etter samtidig matinntak var  $C_{max}$ -verdiene til mesalazin 2,39-ganger økt og eksponeringsvarigheten ( $AUC_{0-t_{last}}$ ) 1,57-ganger økt. Etter samtidig matinntak var  $C_{max}$ -verdiene til N-acetyl mesalazin 1,55-ganger økt mens eksponeringsvarigheten var kun økt 1,1-ganger.

### Distribusjon

Ca. 43 % absorbert mesalazin og ca. 78 % N-acetyl mesalazin er bundet til plasmaproteiner. Ca. 75 % av den administrerte dosen forblir i lumen og mukøst vev. Tilsynelatende, gjennomsnittlig distribusjonsvolum pr. kg kroppsvekt ( $V_{d_w}$ ) er 59,07 l/kg (geometrisk gjennomsnitt: 48,86 l/kg) etter en enkeltdose av 2,40 g mesalazin (6 Asacol 400 mg enterotabletter) til friske, fastende frivillige. Basert på

absorpsjonen av 24,8 % av den administrerte dosen tilsvarer dette en parameter på 14,65 l/kg (geometrisk gjennomsnitt: 12,12 l/kg).

Lave konsentrasjoner av mesalazin og N-acetyl mesalazin er observert i morsmelk hos kvinner. Klinisk signifikans for dette funnet er ikke fastslått.

#### Biotransformasjon

Mesalazin metaboliseres både i intestinal mukosa og i leveren til den inaktive metabolitten N-acetyl mesalazin. Ca. 96 % av legemidlet som gjenfinnes i urin etter peroral administrasjon, gjenfinnes som hovedmetabolitten N-acetyl mesalazin.

#### Eliminasjon

Mesalazin elimineres hovedsaklig via urin og feces enten i uforandret form eller som N-acetylmetabolitt. Tilsynelatende geometrisk gjennomsnittlig total clearance av mesalazin etter administrasjon av 2,40 g mesalazin (6 Asacol 400 mg enterotabletter) til friske, fastende frivillige var ca. 135 l/time (geometrisk gjennomsnitt,  $C_v$  % = 61,43 % interindividuell variasjon). Median eliminasjonshalveringstid var 20 timer varierende fra 5 til 77 timer.

Ca. 25 % av den totalt administrerte dosen ble gjenfunnet i urinen i løpet av 60 timer etter administrasjon i fastende tilstand, hovedsakelig som N-acetyl mesalazin og som modersubstansen (ca. 1 %).

#### Linearitet/ikke-linearitet

I en overkrysningsstudie med 3 testperioder og 3 økende perorale doser med Asacol 400 mg enterotabletter administrert hver 6. time som 4 påfølgende doser (total daglig dose mesalazin: 3200, 4800, 6400 mg) ble det vist at absorpsjons- og eliminasjonskinetikken til mesalazin er doseuavhengig for de 3 vurderte dosene. For hver dose var ca.  $\frac{3}{4}$  av dosen tilgjengelig for terapeutisk aktivitet i kolon. Kun ca.  $\frac{1}{4}$  av hver dose ble absorbert og utskilt med urinen, primært som metabolitten. Basert på legemiddelutskillelsen i urin, legemidlets  $C_{max}$  i plasma og kombinert plasma AUC, var det en lineær doserespons for de 3 Asacol tablett-dosene. Den kliniske effekten til Asacol bør være tilsvarende for de forskjellige dosene som er evaluert i denne studien.

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ingen spesifikke studier er utført.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av enkel dose toksisitet, reproduksjonstoksisitet, gentoksisitet, karsinogenitet og lokal toleranse.

Hos rotte ble det ved gjentatte, høye perorale doser (1 mg/kg/dag) sett toksiske effekter i nyrer (renal papilær nekrose og epitelskade i proksimal tubuli eller i hele nefronet) og mage/tarm kanalen. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke klarlagt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Kjerne:

Laktosemonohydrat

Natriumstivelsesglykolat (type A)

Magnesiumstearat

Talkum

Povidon

Drasjering:

Metakrylsyre metylmetakrylat kopolymer (1:2)

Talkum

Triethylcitrat

Jernoksid, gul (E172)

Jernoksid, rød (E172)

Makrogol 6000

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

100 tabletter i trykkemballasje (PVC/aluminium), 10 x 10 tabletter.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Tillotts Pharma AB

Gustavslundsvägen 135

SE-16751 Bromma, Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

7603

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.12.1990

Dato for siste fornyelse: 03.03.2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

20.06.2025