

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASACOL® 800 mg enterik kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Mesalazin (5- aminosalisilik asit) 800 mg

#### Yardımcı madde:

Sodyum nişasta glikolat 36,60 mg

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 152,8 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik tablet.

Kırmızı/kahverengi, film kaplamalı oblong şekilde tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Ülseratif kolit : - hafif ve orta şiddette hastalıkta remisyon sağlanması  
- remisyonun sürdürülmesi  
Crohn ileo-koliti hastalığı : - remisyonun sürdürülmesi

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Oral yoldan kullanım içindir.

Tabletler, kırılmadan ve çiğnenmeden bütün olarak bir bardak su ile yutulmalıdır. İdeal olarak tabletler yemeklerden önce alınmalıdır.

##### Uygulama şekli:

##### Yetişkinler

Hafif akut hastalık: 2,4 g (üç tablet) günde bir kez veya bölünmüş dozlarda, klinik olarak endike olduğunda eş zamanlı kortikosteroid tedavisi ile birlikte alınmalıdır.

Orta akut hastalık: 2,4 g ila 4,8 g (üç ila altı tablet) günde bölünmüş dozlarda, klinik olarak endike olduğunda eş zamanlı kortikosteroid tedavisi ile birlikte alınmalıdır. 2,4 g günde bir kez veya bölünmüş dozlarda alınabilir. 2,4 g'ın üzerindeki dozlar bölünmüş dozlarda alınmalıdır.

İdame tedavisi: 1,6 g ila 2,4 g (iki ila üç tablet) günde bir kez veya bölünmüş dozlarda alınmalıdır.

Maksimum yetişkin dozu günde altı tableti ve herhangi bir zamanda birlikte alınan 3 tableti geçmemelidir.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ASACOL kullanırken hastaların yakın takibi önerilir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

6 yaşın altındaki çocuklarda kullanıma ilişkin bilgiler sınırlıdır.

6 yaş ve üzerindeki çocuklarda:

- Remisyon sağlamak için; günlük 30-50 mg/kg doz bölünmüş dozlarda başlanıp, ihtiyaca göre 75 mg/kg'a çıkarılabilir. Günlük toplam doz 4 g'ı aşmamalıdır.
- Remisyonun sürdürülmesi için; günlük 15-30 mg/kg doz bölünmüş dozlarda uygulanabilir. Günlük toplam doz 2 g'ı aşmamalıdır.

Genel olarak, 40 kg'a kadar olan çocuklarda yetişkin dozunun yarısı; 40 kg üzerindeki çocuklarda ise normal yetişkin dozu uygulanabilir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

İleri derecede renal yetmezlik (Glomerüler filtrasyon hızı  $<30$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olmadığı sürece yaşlılarda normal erişkin dozu kullanılabilir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Mesalazine ya da içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda,
- Salisilatlarla karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan hastalarda,
- İleri derecede böbrek yetmezliği olanlarda (GFH dakikada 30 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>'den az),
- İleri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda,

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Kan testleri (diferansiyel kan sayımı, ALT veya AST gibi karaciğer fonksiyon parametreleri; serum kreatinin) ve idrar durumu (stick), tedaviyi yapan doktorun takdirine bağlı olarak tedaviden önce ve tedavi sırasında belirlenmelidir. Bir kılavuz olarak takip testlerinin, tedavinin başlamasından 14 gün sonra ve sonraki 12 hafta boyunca her 4 haftada bir yapılması önerilir. Bulgular normalse üç ayda bir takip testleri yapılmalıdır. Ek belirtiler ortaya çıkarsa bu testlerin derhal yapılması gerekir.

#### **Renal yetmezlik:**

Böbrek hastalığı ileri derecede olanlarda kullanılması tavsiye edilmez. Serum kreatinin düzeyi ve proteinürisi yüksek olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tedavi sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda mesalazinin neden olduğu nefrotoksisite olasılığından şüphelenilmelidir. Kristalüri ve bunun sonucunda ortaya çıkan böbrek hasarı riskini azaltmak için hastaların ASACOL alırken yeteri kadar sıvı almaları gerekir.

Renal yetmezlik şüphesi varsa tedavi derhal kesilmeli ve hastalar acil tıbbi tedavi almalıdır.

#### **Nefrolityaz:**

% 100 mesalazinden oluşan taşlar da dahil olmak üzere mesalazin kullanımıyla nefrolitiazis vakaları rapor edilmiştir. Tedavi sırasında yeterli sıvı alımının sağlanması önerilir.

Mesalazin, sodyum hipoklorit içeren çamaşır suyu ile temas ettikten sonra idrarda kırmızı-kahverengi renk değişikliğine neden olabilir (örneğin, belirli çamaşır sularında bulunan sodyum hipoklorit ile temizlenen tuvaletlerde)

#### **Ağır kutanöz advers reaksiyonlar:**

Mesalazin tedavisiyle ilişkili olarak eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) rapor edilmiştir.

Deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya başka herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi gibi ciddi cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomlarının ilk ortaya çıkması durumunda mesalazin kesilmelidir.

**Kan diskrazileri:**

Çok nadir olarak ciddi kan diskrazileri bildirilmiştir. Kan diskrazisi şüphesi veya kanıtı (örneğin inatçı ateş, morarma, açıklanamayan kanama belirtileri, purpura, anemi veya boğaz ağrısı) , varsa ASACOL tedavisi derhal durdurulmalı ve hastalar derhal tıbbi yardım almalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Mesalazin içeren ilaçların kullanımı ile karaciğer enzim seviyelerinde artış bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ASACOL uygulanması durumunda dikkatli olunması önerilir. Tedaviden önce ve tedavi sırasında, tedaviyi yapan doktorun takdirine bağlı olarak kan testleri (ALT veya AST gibi karaciğer fonksiyon parametreleri) yapılmalıdır. Bir kılavuz olarak, tedavinin başlamasından 14 gün sonra takip testlerinin yapılması ve ardından 4 haftalık aralıklarla iki ila üç test daha yapılması önerilir. Bulgular normal ise 3 ayda bir takip testleri yapılmalıdır. Ek semptomların ortaya çıkması durumunda bu testlerin derhal yapılması gerekir.

**Kardiyak aşırı duyarlılık reaksiyonları:**

Nadir de olsa, ASACOL tedavisi sırasında mesalazine bağlı kardiyak aşırı duyarlılık reaksiyonları (miyokardit ve perikardit) bildirilmiştir. Mesalazine bağlı kardiyak aşırı duyarlılığı bilinenlerde ASACOL tekrar kullanılmamalıdır. Daha önce nedeni ne olursa olsun alerjik nedenlerle miyokardit ya da perikardit geçiren hastalarda, dikkatli olunmalıdır.

**Pulmoner hastalıklar:**

ASACOL tedavisi sırasında, başta astım olmak üzere pulmoner hastalığı olan hastalar çok dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

**Sülfasalazine karşı aşırı duyarlılık:**

Sülfasalazine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda, sadece yakın tıbbi takibin mümkün olduğu durumlarda tedavi başlanmalıdır. Kramp, akut karın ağrısı, ateş, şiddetli baş ağrısı ve döküntü gibi akut intolerans belirtileri görülürse tedavi derhal sonlandırılmalıdır.

**Gastrik ve duodenal ülserler:**

Hastada gastrik ya da duodenal ülser varsa, teorik temellere dayanarak tedaviye dikkatle başlanmalıdır.

**Dışkıda tabletler:**

Dışkıda bozulmamış tabletlerin bulunmasına ilişkin sınırlı sayıda rapor alınmıştır. Sağlam tabletler gibi görünenler, bazı durumlarda kaplanmış tabletlerin büyük ölçüde boş kabukları olabilir. Dışkıda tekrar tekrar bozulmamış tabletler görülüyorsa hasta mutlaka doktoruna başvurmalıdır.

**Yaşlı hastalar:**

Yaşlılarda kullanım dikkatle ele alınmalı ve müstahzar sadece normal veya ciddi derecede bozulmuş olmayan karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına sahip hastalara reçete edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik hastalar:**

Çocuklarda (6-18 yaş arası) etkiye ilişkin yalnızca sınırlı veriler mevcuttur (bkz. Bölüm 4.2.)  
Özel dikkat gerektiren farmasötik yardımcı maddeler:

Karbonhidratlara karşı intolerans

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Laktüloz ve benzeri ilaçlarla birlikte kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Birlikte kullanımı önerilmeyenler:

Müstahzar dışkı pH’ını azaltacak ve mesalazinin doğru bir şekilde salınmasını engelleyecek laktüloz veya benzeri preparatlarla birlikte verilmemelidir.

Birlikte kullanıldıklarında önlem alınması gerekenler:

Mesalazin, tiyopurin metiltransferazı inhibe ederek azatiyoprin ve 6-merkaptopürinin immunosupresif etkilerini artırabilir. Buna bağlı olarak hayati tehlike arz eden enfeksiyonlar görülebilir. Böyle bir kombinasyon tedavisinin özellikle başlangıcında lökosit, trombosit ve lenfosit hücre sayımları olmak üzere hematolojik parametreler düzenli olarak (haftalık) izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Tedavinin ilk ayında lökosit seviyesi stabil ise, sonraki 12 haftalık bir dönem 4 haftada bir, takiben 3 ayda bir lökosit seviyesini kontrol etmek yeterlidir. Mesalazin ve varfarin birlikte kullanıldıklarında INR değerlerinin değişebildiği bildirilmiştir. Mesalazin, varfarinin etkisini inhibe edebilir. Eğer bu kombinasyon vazgeçilmez görülüyorsa protrombin zamanı yakından izlenmelidir.

Birlikte kullanıldıklarında dikkat edilmesi gerekenler:

Sülfasalazin, digoksinin emilimini azalttığı halde, mesalazin ve digoksin arasında herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Mesalazin, NSAİİ’ler, azatiyoprin ya da metotreksat gibi nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında renal reaksiyon riski artabildiği halde, bu tür etkileşime ilişkin herhangi bir advers olay bildirilmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B’dir.

Mesalazinin gebelik ve laktasyonda kullanımı yalnızca doktorun kanaatine göre bu tedavinin potansiyel faydalarının potansiyel risklerinden üstün olduğu vakalarla sınırlı olmalıdır.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Deneyisel ve klinik veriler, mesalazin alan doğurma potansiyeli olan kadınlara doğum kontrolü uygulanması gerektiğini göstermemektedir. Mesalazin doğum kontrol ilaçları ile etkileşime girmez.

### **Gebelik dönemi**

Mesalazinin gebelikte kullanımı ile ilgili uygun veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, sınırlı sayıda (627) maruz kalan gebeliklere ilişkin veriler, mesalazinin gebelik veya fetüs/yenidoğan çocuğun sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bugüne kadar başka ilgili epidemiyolojik veri mevcut değildir.

Tek bir vakada, gebelik sırasında yüksek dozda mesalazinin (oral olarak 2-4 g) uzun süreli kullanımından sonra, bir yenidoğanda böbrek yetmezliği rapor edilmiştir.

Oral mesalazine ilişkin hayvan çalışmaları gebelik, embriyonik/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir.

Mesalazin gebelik sırasında yalnızca potansiyel faydanın olası riskten ağır basması durumunda kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

N-asetil-mesalazin ve daha az derecede mesalazin anne sütüne geçmektedir. Bunun klinik önemi belirlenmemiştir. Bugüne kadar laktasyon dönemindeki kadınlarda yalnızca sınırlı deneyim mevcuttur. Bebekte ishal gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları göz ardı edilemez. Bu nedenle mesalazin laktasyon döneminde yalnızca potansiyel faydanın olası riskten daha ağır basması durumunda kullanılmalıdır. Bebekte ishal gelişirse laktasyon durdurulmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

İnsanlarda fertilite üzerine yapılmış yeterli klinik çalışmalar bulunmamakla birlikte, hayvan çalışmalarında gebelik, fetal gelişim, doğurma ya da doğum sonrası gelişim üzerine olumsuz etkiler görülmemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir etkisi vardır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

#### *a) Güvenlilik profilinin özeti*

Mesalazin 800 mg Modifiye Salımlı Tabletler, hafif ila orta şiddette aktif ülseratif koliti olan 140 hastada, 10 hafta süren kontrollü bir çalışmada, plasebo alan diğer 141 hastayla güvenlik ve etkililiğin karşılaştırıldığı bir çalışmada değerlendirilmiştir. Mesalazin grubunda tedaviye bağlı istenmeyen etkilerden en yüksek raporlama oranına sahip olanlar ülseratif kolitte kötüleşme (%3,6), hematüri (%2,9) ve ketonüri (%2,1) olmuştur. Mesalazin 800 mg Modifiye Salımlı Tablet ile görülen tüm istenmeyen etkiler hafif ila orta şiddette görülmüştür. Advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin erken kesilmesi mesalazin grubundaki hastaların %8,6'sında, plasebo grubundaki hastaların ise %21,3'ünde meydana gelmiştir. İlacın kesilmesine yol açan ilaca bağlı reaksiyonların çoğu ülseratif kolitin kötüleşmesiyle ilişkili olmuştur.

Kalbi, akciğerleri, karaciğeri, böbrekleri, pankreası, deriyi ve deri altı dokuyu etkileyen organ spesifik advers ilaç reaksiyonları rapor edilmiştir.

Karın krampları, akut karın ağrısı, ateş, şiddetli baş ağrısı ve döküntü gibi akut intolerans semptomları ortaya çıkarsa tedavi derhal durdurulmalıdır.

Mesalazin tedavisiyle ilişkili olarak eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

*b) Advers reaksiyonların tablo halinde özeti*

Oral mesalazin kullanımına bağlı yan etkiler seyrek görülür ve diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi başlıca etkiler gastro-intestinal sistemle ilgilidir. Doza bağlı olmaksızın görülebilen aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak, nadir de olsa baş ağrısı, artralji/miyalji, ateş ve alopesibildirilmiştir. Alopesi, kronik enflamatuvar bağırsak hastalığının ekstra-intestinal tutulumu da olabilir.

Mesalazin 800 mg Modifiye Salımlı Tablet ile yapılan yukarıdaki klinik çalışmada bildirilen istenmeyen etkilere ek olarak, mesalazin 400 mg MR Tabletler ile tedavi edilen 739 hastayla yapılan sekiz (8) çift kör ve beş (5) açık klinik çalışmada kısa ürün bilgisine girmesi gereken istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir:

Advers reaksiyonlar, en sık görülenler en önce belirtilmek üzere aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: eozinofili (alerjik bir reaksiyonun parçası olarak)

Çok seyrek: Kan sayımlarında bozulma (lökopeni, nötroopeni, agranülositoz, pansitopeni, aplastik anemi ve trombositopeni)

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Alerjik egzantem, ilaç ateşi, lupus eritematozus sendromu, pankolit gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Parestezi

Seyrek: Baş ağrısı, baş dönmesi

Çok seyrek: Periferik nöropati

**Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Miyokardit, perikardit

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Çok seyrek: Alerjik ve fibrotik akciğer reaksiyonları (bronkospazm, dispne, öksürük, alveolit pulmoner eozinofili, akciğer nodülleri, zatürre dahil) interstisyel zatürre, eozinofilik zatürre, akciğer bozuklukları.

Bilinmiyor: Akciğer zarı iltihabı

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Dispepsi.

Seyrek: Karın ağrısı, ishal, midede gaz oluşumu, mide bulantısı, kusma

Çok seyrek: Akut pankreatit

**Hepato-biliyer sistem hastalıkları**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon parametrelerinde değişiklikler (transaminaz ve kolestatik parametrelerinde yükselme), hepatit, kolestatik hepatit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı

Seyrek: - Fotosentivite\*

Çok seyrek: Kellik

Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS), Stevens Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN)

**Kas-iskelet sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Artralji, miyalji

Bilinmiyor: Birincil semptomları perikardit ve plöroperikardit olan döküntü ve eklem ağrısının da görüldüğü lupus benzeri semptomlar

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok seyrek: İlacın erken bırakılmasıyla geriye dönüştürülebilen akut ile kronik interstiyel nefrit ve böbrek yetmezliği dahil böbrek fonksiyon bozuklukları

Bilinmiyor: Böbrek taşı

**Üreme sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Oligospermi (geri dönüşümlü)

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ateş, göğüs ağrısı

Bilinmiyor: C-reaktif protein artışıyla birlikte mesalazine karşı intolerans ve/veya altta yatan hastalığın semptomlarının alevlenmesi

**Araştırmalar**

Bilinmiyor: Kan kreatinin seviyesinde artış, kilo kaybı, kreatinin klerensinin azalması, amilaz seviyesi yükselmesi, kırmızı kan hücresi sedimentasyon oranının artması, lipaz seviyesi artışı, BUN artışı.

\* bkz. Bölüm c)

\*\* daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 4.4

**c) Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması**

Yukarıda belirtilen istenmeyen etkilerin bilinmeyen sayıdaki bir kısmı muhtemelen mesalazin ilacından ziyade altta yatan İBH ile ilişkilidir. Bu özellikle gastrointestinal istenmeyen etkileri, artralji ve alopesi için geçerlidir.

Kemik iliği depresyonunun gelişmesinden kaynaklanan kan diskrazisinden kaçınmak için hastalar dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Mesalazinin azatiyoprin veya 6-MP veya tiyoguanin gibi miyelosüpresif ilaçlarla birlikte uygulanması durumunda yaşamı tehdit eden enfeksiyon meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.5).

**İşığa duyarlılık**

Atopik dermatit ve atopik egzama gibi önceden mevcut cilt rahatsızlıkları olan hastalarda daha şiddetli reaksiyonlar rapor edilmiştir.

#### *d) Pediatrik popülasyon*

Pediyatrik popülasyonda mesalazin kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı güvenlik deneyimi bulunmaktadır. Pediyatrik popülasyonda olası advers reaksiyonların hedef organlarının yetişkinlerdekiyle aynı olması beklenmektedir (kalp, akciğerler, karaciğer, böbrekler, pankreas, deri ve deri altı doku).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Prensip olarak belirti ve semptomların salisilat intoksikasyonunda görülenlerin benzeri olması beklenir: Karışık asidoz-alkaloz, hipervantilasyon, akciğer ödemi, terleme ve kusma sonucu dehidrasyon, hipoglisemi.

Böbrek veya karaciğer toksisitesine neden olmayan nadir aşırı doz (örneğin yüksek oral mesalazin dozlarıyla intihar amaçlı intihar) verisi bulunmaktadır.

Karışık asidoz-alkaloz tedavisi: Durumun özelliğine uygun olarak asit-baz dengesinin düzeltilmesi ve elektrolitlerin yenilenmesi.

Terleme ve kusma sonucu dehidrasyon için: Sıvı verilmesi

Hipoglisemi için: Glukoz verilmesi

Ayrıca mide yıkanır ve diürezi artırmak için intravenöz elektrolitler verilir. Bilinen bir antidot yoktur ve tedavisi semptomatik ve destekleyicidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: İntestinal anti-inflamatuvar ajanlar; aminosalisilik asit ve benzeri ajanlar

ATC kodu: A07EC02

#### Etki mekanizması

ASACOL mekanizması henüz tam aydınlanmamış bir yoldan antienflamatuvar etki gösteren mesalazin veya diğer adıyla 5-aminosalisilik asit içerir. Mesalazin tedavi sırasında kalın bağırsakta erişilen konsantrasyonlarda polimorfonükleer lökositlerin migrasyonunu ve hücrelerdeki lipooksijenazı inhibe eder. Böylece bağırsak duvarındaki makrofajlarda



proinflamatuar lökotrienlerin (LTB<sub>4</sub> ve 5-HETE) yapımı da inhibe edilir. Mesalazinin, bağırsakların enfalamsyon cevabı için nükleer aktivasyonuna neden olan PPAR- $\gamma$  reseptörlerini aktive ettiği gösterilmiştir.

#### Farmakodinamik etkiler

DeneySEL şartlarda mesalazin, siklooksijenazı da inhibe eder ve böylece tromboksan B<sub>2</sub> ve prostaglandin E<sub>2</sub> salınması da inhibe edilmiş olur, ancak bu etkinin klinik anlamı henüz bilinmemektedir. Mesalazin trombosit aktive edici faktörün (PAF) oluşumunu inhibe eder. Mesalazin aynı zamanda bir antioksidandır, reaktif oksijen ürünleri oluşumunu azalttığı ve serbest radikalleri bağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, mesalazin deney hayvanlarının deneySEL kolitinde bağırsakta su ve klorür sekresyonunu inhibe eder ve sodyum reabsorpsiyonunu artırır.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

Mesalazin 800 mg Modifiye Salımlı Tabletlerin güvenlilik ve etkililiği, hafif ila orta derecede aktif ülseratif kolitli 140 hastada, 10 hafta süren kontrollü bir çalışmada plaseboya karşı değerlendirilmiştir. Bu endikasyon ayrıca, 559'u mesalazin 400 mg Modifiye Salımlı Tablet alan 787 hastayı içeren yedi kontrollü ve üç açık klinik çalışmada da araştırılmıştır. Üç çalışma plasebo kontrollüydü; bunlardan biri mesalazinin etkinliğini başka bir tescilli oral mesalazin ürünüyle de karşılaştırmıştır. Beş çalışma kontrolsüz olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar mesalazinin doz ayarlamasını içermektedir. Bir çalışmada mesalazinin etkililiği sülfasalazin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmalar mesalazinin 1,2 g/gün'den 4,8 g/gün'e kadar değişen dozları ile gerçekleştirilmiştir. Bir çalışmada mesalazinin etkililiğini prednizolonlu lavmanla karşılaştırmak için bilgisayarlı morfometri kullanılmıştır. Bu çalışmalar, hafif ila orta dereceli akut ÜK tedavisinde mesalazinin güvenliliğini ve etkililiğini günlük 2,4 – 4,8 g mesalazin dozlarında ortaya koymuştur.

#### Ülseratif kolit remisyonunun sürdürülmesi

Bu endikasyon, 677 hastanın dahil edildiği ve bunlardan 406'sının mesalazin 400 mg Modifiye Salımlı Tablet uygulandığı toplam beş kontrollü ve iki açık klinik araştırmada çalışılmıştır. Üç çalışmada mesalazin tedavisi sülfazalazin ile, bir çalışmada başka bir tescilli oral mesalazin ürünüyle ve bir çalışmada plasebo ile karşılaştırılmıştır. Dozaj günde 0,8 ila 4,4 g mesalazin arasında değişkenlik göstermiştir. Bu çalışmalar, ÜK remisyonunun sürdürülmesi tedavisinde mesalazinin güvenliliğini ve etkililiğini günlük 1,6 - 2,4 g mesalazin dozlarında ortaya koymuştur.

#### Crohn's ileo-kolit remisyonunun sürdürülmesi

Bu endikasyon, toplam 336 hastanın dahil edildiği ve bunlardan 159'sının mesalazin 400 mg Modifiye Salımlı Tablet uygulandığı bir çift kör, bir retrospektif ve iki açık çalışmada çalışılmıştır. Bir çalışmada mesalazin tedavisi sülfazalazin ile karşılaştırılmış, üç çalışmada ise ya plasebo ile karşılaştırılmış ya da spesifik bir tedavi ile karşılaştırılmamıştır. İki çalışma, ameliyat sonrası Crohn ileo-koliti hastalığının tekrar görülmesini önlemekte etkililik göstermiştir. Bu çalışmalar, ameliyat sonrası hastalar da dahil olmak üzere terminal ileumun ve kolonun asemptomatik Crohn ileo-koliti hastalığının tedavisinde mesalazinin güvenliliğini ve etkililiğini günlük 2,4 mesalazin dozlarında ortaya koymuştur.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

ASACOL tabletleri, mesalazinin yalnızca 7'nin üzerindeki bir pH'da, yani İBH'de inflamasyonun ana bölgeleri olan terminal ileum ve kolonda salınmasını sağlayan, pH'ya duyarlı bir polimer ile kaplanmıştır. Kaplamanın başlangıçtaki herhangi bir bozulmasından sonra mesalazin, pH'ya bakılmaksızın salınmaya devam edecektir. ASACOL tabletleri, mesalazinin sindirim sisteminden emilimini en aza indirecek şekilde tasarlanmıştır.

Açlık koşullarında sağlıklı gönüllülere tek doz 2,4 g mesalazin (3 mesalazin 800 mg GR Tablet) uygulandıktan 4,5 saat sonra (ortalama  $t_{lag}$ ) plazmada ölçülebilir miktarlarda ( $> 2$  ng/mL) mesalazin gözlenmiştir. Mesalazinin medyan  $t_{maks}$  ve geometrik ortalama  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla 14 saat ile 387,86 ng/mL iken N-asetil mesalazinin aynı medyan  $t_{maks}$  (örn:14 saat) değeriyle 971,09 ng/mL olmuştur.

Açlık koşullarında oral uygulamadan sonra toplanan idrarda değişmemiş mesalazinin ve ana metabolit N-asetil mesalazinin geri kazanımına dayanarak, dozun yaklaşık %23'ü (%95'ten fazlası metabolit olarak) 60 saat içinde böbreklerden atılmıştır.

Aynı çalışmada eş zamanlı gıda alımının ardından, 2,4 g'lık tek bir mesalazin dozu, 14,5 saat sonra ölçülebilir miktarlarda mesalazin ile sonuçlanmıştır (medyan  $t_{lag}$ ). Mesalazinin yaklaşık 30 saatlik bir medyan  $t_{maks}$  ile geometrik ortalama  $C_{maks}$  değeri 653,56 ng/mL iken N-asetil mesalazinin 30 saatlik bir medyan  $t_{maks}$  ile 1.245,46 ng/mL olmuştur.

Tokluk koşullarında oral uygulamadan sonra toplanan idrarda değişmemiş mesalazinin ve ana metabolit N-asetil mesalazinin geri kazanımına dayanarak, dozun yaklaşık %23'ü (%95'ten fazlası metabolit olarak) 60 saat içinde böbreklerden atılmıştır.

Eşzamanlı gıda alımının ardından mesalazinin  $C_{maks}$  değerleri 1,69 kat arttı ve maruziyetin oranı ( $EAA_{0-t_{son}}$ ) 1,23 kat artmıştır. Eş zamanlı gıda alımından sonra N-asetil mesalazin ile ilgili olarak  $C_{maks}$  değerleri 1,28 kat artarken, maruz kalma derecesi hemen hemen değişmeden kalmıştır.

#### Dağılım:

Sağlıklı bireylerde oral yoldan uygulandıktan sonra sistemik olarak emilen kısımdaki mesalazinin % 43 oranda; N-asetil mesalazinin ise % 78 oranda plazma proteinlerine bağlandığı tespit edilmiştir. Uygulanan dozun yaklaşık % 77'si bağırsak lümeninde ve mukozal dokuda kalır. Sağlıklı gönüllülerde açlık koşullarında 2,4 g mesalazinin (3 GR tablet mesalazin 800 mg) tek dozundan sonra vücut ağırlığının kg'ı başına ortalama görünür dağılım hacmi ( $V_{d_w}$ ) 147,73 L/kg (geometrik ortalama: 76,06 L/kg) olmuştur. Uygulanan dozun % 23,2'sinin emilmesine dayanarak, bu parametre 34,27 L/kg'a eşittir (geometrik ortalama: 17,65 L/kg).

Mesalazin ve N-asetil mesalazinin , düşük konsantrasyonlarda da olsa süte geçmektedir. Ancak, bu durumun klinik olarak anlamlı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

#### Biyotransformasyon:

Sistemik olarak emilen mesalazin, karaciğerde ve bağırsak mukozasında hızla inaktif bir metaboliti olan N-asetil mesalazine metabolize olur. Oral uygulamadan sonra idrarda bulunan ilacın % 95'i birincil metabolit N-asetil mesalazin şeklindedir.

#### Eliminasyon:

Mesalazin başlıca, mesalazin ve inaktif metaboliti N-asetil mesalazin halinde idrar ve feçes ile atılır. 2,4 g mesalazinin (3 GR tablet mesalazin 800 mg) sağlıklı gönüllülere açlık koşulları altında uygulanmasından sonra mesalazinin total görünen klerensinin geometrik ortalaması 318 L/h'dir (geometrik ortalama, % CV = % 137,67, bireyler arası). 10 – 50 saat arasında değişen değerlerle birlikte medyan eliminasyon yarı ömrü 17 saat olmuştur.

Açlık koşullarında uygulanan toplam dozun % 23'ü, 60 saat içinde idrarda başlıca olarak N-asetil mesalazin ve ana bileşik (yaklaşık % 1) olarak bulunmuştur.

#### Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum

Çapraz bir tasarımda 3 test periyodu ve ardışık 4 dozda (toplam günlük mesalazin dozu: 3.200, 4.800, 6.400 mg) 6 saatte bir uygulanan mesalazin 400 mg GR Tablet'in 3 artan oral dozunun uygulanmasından sonra, mesalaminin emilimin ve atılımın kinetiğinin dozdan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Her doz için, kolona yönelik terapötik etki için dozun yaklaşık ¾'ü mevcut kalmıştır. Her dozun yalnızca yaklaşık ¼'ü emilmiş ve esas olarak metabolit olarak idrarla atılmıştır. İdrarla ilaç atılımı, plazma ilacı  $C_{maks}$ 'ları ve birleşik plazma EAA'ları temel alındığında, 3 mesalazin tablet dozu için dozla doğrusal bir cevap görülmüştür. Mesalazinin klinik performansı bu çalışmada değerlendirilen doz aralığı için benzer olmalıdır.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Özel bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Bu kısa ürün bilgisinde Bölüm 4.4'te yer alan güvenlik verileri dışında, mesalazin ile yapılan prelinik çalışmalarda insanlar için güvenlik farmakolojisi, genotoksik, karsinogenik veya üreme toksisitesi ile ilgili geleneksel çalışmalar bazında özel bir risk ortaya koymamıştır..

Yüksek oral dozda mesalazinin tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında renal toksisite (böbrek kılcal nekrozu ve proksimal kıvrımlı tübülde veya tüm nefronda epitelyal hasar) görülmüştür.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı)  
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)  
Magnezyum stearat  
Talk  
Povidon (Kollidon, 25)  
Metakrilik asit-metil metakrilat kopolimer (1:2)  
Talk  
Trietil sitrat  
Sarı pigment hidratı (demir oksit)  
Kırmızı pigment (demir oksit)  
Makrogol 6000 (Polietilen glikol)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bu ürün için geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Kuru bir yerde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

90 tabletlik Al/PVC blisterlerde ambalajlanmaktadır.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.  
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No.5  
Levent 34394, İstanbul  
Tel: 0 212 350 80 00  
Faks: 0 212 350 84 64

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

22.12.2009-129/53

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

.....