

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASACOL[®] 400 mg gastro rezistan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Mesalazin (5-aminosalisilik asit) 400 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 76.40 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Gastro rezistan 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 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:

Ülseratif kolit

- Remisyon sağlanması
Günde 2.4 – 4.8 g dozlara bölünerek
- Remisyonun sürdürülmesi
Günde 1.2 – 2.4 g tek seferde veya dozlara bölünerek

Crohn hastalığı

- Remisyonun sürdürülmesi
Günde 2.4 g tek seferde veya dozlara bölünerek

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.

Geriyatrik popülasyon:

İleri derecede renal yetmezlik (Glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dk/1.73 m²) 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,
- Böbrek fonksiyonu ileri derecede bozuk hastalarda (GFH dakikada 30 ml'den az),
- İleri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda,
- Gastrik veya duodenal ülseri olup, kanama eğilimi olanlarda,
- 6 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renal yetmezlik:

Böbrek hastalığı ileri derecede olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmez. Kanda üresi yükselmiş olan ve proteinürisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tedavi sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda mesalazinin neden olduğu nefrotoksisite düşünülmelidir. ASACOL tedavisine başlamadan önce ve ASACOL tedavisi sırasında periyodik olarak bütün hastalarda böbrek fonksiyonlarının incelenmesi tavsiye edilir. Böbrek fonksiyonlarının tedavinin ilk 2 haftası içinde ve sonraki 12 hafta boyunca her 4 haftada bir kontrol edilmesi önerilir. ASACOL tedavisi başlandığında kısa aralıklarla yapılan testler nadir görülen akut renal reaksiyonların tanınmasını kolaylaştırır. İlk 3 aydan sonra, tedavinin ilk yılında böbrek fonksiyonlarının 3 ayda bir kontrol edilmesi önerilir. Herhangi bir akut renal

reaksiyonun olmaması durumunda, takip aralığı 6 aya uzatılabilir ve daha sonraki 5 yıl için yıllık takip aralığı uygulanabilir. Başka hastalık belirtilerinin ortaya çıkması durumunda ileri tetkiklerin yapılması önerilir. Renal yetmezlik görülmesi durumunda tedavi derhal kesilmeli ve hastanın tıbbi yardım alması önerilmelidir.

Kan diskrazileri:

Bu müstahzarla ilgili olarak çok nadiren ciddi kan diskrazileri bildirilmiştir. Eğer bir hastada izah edilemeyen kanama, morarma, purpura, anemi, ateş veya farenjit gelişirse hematolojik muayeneler ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Bu tür tetkiklerin, tedavinin ilk 2 haftası içinde ve sonraki 12 hafta boyunca her 4 haftada bir kontrol edilmesi önerilir. Tetkik sonuçları normal ise testler, tedavi süresince 3 aylık aralıklarla yapılabilir. Eğer bir kan diskrazisi şüphesi veya belirtisi varsa tedavi derhal kesilmeli ve hastanın derhal doktora başvurması önerilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Mesalazin içeren ilaçların kullanımı ile karaciğer enzim seviyelerinin yükselebileceği bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ASACOL dikkatle kullanılmalıdır.

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. Orijininden bağımsız olarak daha önce alerjik nedenlerle miyokardit ya da perikardit gelişmiş olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pulmoner hastalıklar:

ASACOL tedavisi sırasında, başta astım olmak üzere pulmoner hastalığı olanlar yakından takip edilmelidir.

Sülfasalazine karşı aşırı duyarlılık:

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

Gastrik ve duodenal ülserler:

Hastada gastrik ya da duodenal ülser varsa, tedavi dikkatle başlanmalıdır.

Karbonhidrat intoleransı:

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

Yaşlı hastalar:

Yaşlılarda müstahzar sadece böbrek fonksiyonu normal olanlarda ve dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik hastalar:

6 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililiği tam olarak belirlenmiş değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim Őekilleri

Birlikte kullanımı nerilmeyenler:

Müstahzar dışkı pH'ını azaltacak ve mesalazinin doğru bir Şekilde salınmasını engelleyecek laktloz 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 sayısı her hafta tekrarlanarak izlenmelidir. 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 varfarin 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 ilaē etkileşimi bildirilmemiştir.

Mesalazin, NSAİİ'ler, azatiyoprin ya da metotreksat gibi nefrotoksik ilaēlarla 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)

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

Gebelik dönemi

Hayvan araştırmaları mesalazinden kaynaklanan teratojenik etkiler veya fetus üzerinde toksisite ile ilgili bir bulgu göstermemiştir. Mesalazinin gebelikte kullanımı ile ilgili sınırlı klinik araştırmalar gebelik ve fetus üzerinde zararlı bir etki göstermemiştir. Mesalazin gebelerde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Mesalazin kullanan annelerin sütünde düşük konsantrasyonlarda mesalazin ve düşük konsantrasyonlarda onun N-asetil metaboliti bulunmuştur. Bunun klinik önemi belirlenmemişse de, mesalazin emziren annelere verilirken dikkatli olunmalıdır.

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.

4.8. İstenmeyen etkiler

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 alopesi bildirilmiştir. Alopesi, kronik enflamatuvar bağırsak hastalığının ekstra-intestinal tutulumu da olabilir.

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

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Kan diskrazileri, lökopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik egzantem, ilaç ateşi, lupus eritematosus sendromu, pankolit.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Parestezi

Seyrek: Baş ağrısı.

Çok seyrek: Periferik nöropati, vertigo.

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Miyokardit, perikardit.

Solunum sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik ve fibrotik akciğer reaksiyonları (bronkospazm, dispne, öksürük, alveolit, pulmoner eozinofili, akciğer infiltrasyonu) pnömoni, interstisyel pnömoni, eozinofilik pnömoni, akciğer bozukluğu.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, flatulans, karın ağrısı, dispepsi.

Seyrek: Akut pankreatit.

Çok seyrek: Kolit semptomlarının artışı (Crohn hastalığının ya da ülseratif kolitin ağırlaşması).

Hepato-biliyer sistem hastalıkları

Seyrek: Hepatit, hepatik fonksiyon/karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Önde gelen semptomları perikardit ve plöroperikardit olan lupus, ayrıca deri döküntüsü (ürtiker dahil), büllöz deri reaksiyonları.

Çok seyrek: Stevens Johnson Sendromu, eritema multiforme.

Kas-iskelet sistemi hastalıkları

Yaygın: Artralji/miyalji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği oral mesalazin tedavisinde görülebilir, ilacın kesilmesiyle düzelir. Renal yetmezlik bildirilmiştir. Tedavi sırasında renal fonksiyonları bozulan hastalarda mesalazine bağlı nefrotoksisite akla gelmelidir.

Üreme sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Oligospermi (reversibl).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi.

Yaygın olmayan: Hastalığın egzaserbasyonu, göğüs ağrısı, ilaç etkisizliği.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Yüksek kan kreatinin seviyesi, kilo kaybı, düşük kreatinin klerensi, yüksek amilaz seviyesi, sedimentasyon hızında artış, artmış lipaz seviyesi, yüksek BUN.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Prensip olarak belirti ve semptomların salisilat intoksikasyonu vakalarında görülenlerin benzeri olması beklenir: Asidoz-alkaloz karışımı, hiperventilasyon, akciğer ödemi, terleme ve kusma sonucu dehidrasyon, hipoglisemi.

Asidoz-alkaloz karışımı tedavisi : Özel duruma göre asit-baz dengesi düzeltilmeli ve elektrolit kayıpları karşılanmalıdır.

Terleme ve kusma sonucu dehidrasyon : Sıvı verilmelidir.

Hipoglisemi : Glukoz verilmelidir.

Ayrıca mide yıkanır ve diürezi artırmak için intravenöz elektrolit solüsyonları verilir.

Spesifik bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: A07EC02, Aminosalisilik asit (5-ASA)

ASACOL mekanizması henüz tam aydınlanmamış bir yoldan antiinflamatuvar etki gösteren mesalazin veya diğer adıyla 5-aminosalisilik asit içerir. Mesalazin tedavisi sırasında kalın

bağırsakta erişilen konsantrasyonlarda polimorfonükleer lökositlerin migrasyonunu ve hücrelerdeki lipooksijenazı inhibe eder. Böylece bağırsak duvarındaki makrofajlarda proinflatuvar lökotrienlerin (LTB₄ ve 5-HETE) yapımı da inhibe edilir. Deneysel şartlarda mesalazin, siklooksijenazı da inhibe eder ve böylece tromboksan B₂ ve prostaglandin E₂ salınması da inhibe edilmiş olur, ancak bu etkinin klinik anlamı henüz bilinmemektedir. Mesalazin tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve trombosit aktive edici faktörün (PAF) de 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.

Mesalazinin, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR- γ) aktivasyonu sağlaması ve bazı antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle, kolorektal kanser riskinin azaltılmasında önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir. 140'ı displazili, 334'ü kolorektal kanserli toplam 1932 hastanın dahil edildiği 9 klinik çalışmanın meta-analizi sonucu, düzenli mesalazin kullanan hastalarda kolorektal kanser riskinin % 49 oranda azaldığı belirlenmiştir. Mesalazin kullanmayan ya da düzensiz kullananlarda bu tür bir etki görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ASACOL tabletler, sindirim kanalında mesalazinin emilimini azaltmak amacıyla akrilik bazlı bir polimerle (EudragitTM S) kaplanmıştır. Bu kaplama, mesalazinin intraluminal pH'nın 7 ve üstünde olduğu terminal ileum ve kolona kadar salımını geciktirmektedir. Dolayısıyla pH 7'ye duyarlı kaplama, uygulanan mesalazinin tamamının enflamasyonun bulunduğu kolona ulaştırılmasına imkan verir.

Emilim:

Ağız yoluyla uygulandığında emilim yaklaşık % 24'tür. Yani verilen dozun % 76'sı kolon lümeninde mukozada kalır ve lokal antiinflamatuvar etki gösterir. Sağlıklı bireylerde oral yoldan 800 mg'lık doz uygulandıktan sonra idrarda kümülatif mesalazin ve metabolitinin (N-asetil-5- aminosalisilik asit) ölçümü sonucu, mesalazinin sistemik emiliminin % 20 civarında olduğu, geriye kalan kısmının bağırsak mukozasında kalarak feçesle atıldığı anlaşılmıştır. Uygulanan dozun aç ya da tok karnına uygulanması sistemik emilim oranını değiştirmemiştir. Sistemik olarak emilen kısımda mesalazin ve metaboliti için sırasıyla maksimum konsantrasyonların 720 ng/ml ve 1000 ng/ml olduğu; doruk konsantrasyona ulaşma sürelerinin 12.4 ve 13.9 saat olduğu tespit edilmiştir.

Dağılım:

Sağlıklı bireylerde oral yoldan uygulandıktan sonra sistemik olarak emilen kısımdaki mesalazinin % 43 oranda; N-asetil-5-aminosalisilik asidin ise % 78 oranda plazma proteinlerine bağlandığı tespit edilmiştir. Mesalazin ve N-asetil-5-aminosalisilik asit, 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 derivate olan N-asetil-5-aminosalisilik aside metabolize olur.

Eliminasyon:

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmada, oral yoldan kullanıldığında mesalazinin sistemik olarak emilen kısmının eliminasyon yarılanma süresi 9 saat (tek doz) ve 11 saat (kararlı durum) olarak tespit edilmiştir. Mesalazinin atılımı başlıca üriner ve fekal yolla olup mesalazin ve onun N-asetil metaboliti şeklindedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bu kısa ürün bilgisinde bölüm 4.4'te yer alan güvenlilik verileri dışında, mesalazin ile yapılan prelinik çalışmalarda insanlar için genotoksik, karsinojenik veya teratojenik sonuçlar elde edilmemiştir.

Sıçanlara günde 1 g/kg dozda mükerrer verildiğinde böbrek ve gastro-intestinal kanalda hasara neden olmuştur.

Mesalazin Ames testinde mutajenik bulunmamıştır. Fare ve sıçanlardaki araştırmalarda karsinojenik özellikleri görülmemiştir. Sıçanlarda (doz 360 mg/kg) veya tavşanlarda (doz 480 mg/kg) yapılan çalışmalarda teratojenik ya da fetal toksik etkiler görülmemiştir. Ayrıca mesalazin erkek veya dişi sıçanların üreme kabiliyetini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Laktoz monohidrat
- 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

100 tabletlik Al / PVC blisterlerde ambalajlanmaktadır.

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

Bu ürün için geçerli değildir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

22.12.2009- 129/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ