

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Asacol 1 g suppositorier

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje suppositorium innehåller 1 g mesalazin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Suppositorium
Ljust beigefärgade, torpedformade suppositorier, 33 x 11 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut lindrig till måttlig ulcerös kolit som begränsas till rektum (ulcerös proktit).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och äldre

En Asacol 1 g suppositorium en gång dagligen (motsvarar 1 g mesalazin dagligen) införes i ändtarmen.

Pediatrisk population

Det finns ringa erfarenhet och endast begränsad dokumentation beträffande effekt hos barn.

Administreringssätt

Endast för rektal administrering.

Asacol 1 g suppositorier bör företrädesvis administreras vid sänggående.

Behandling med Asacol 1 g suppositorier ska administreras regelbundet och konsekvent, endast på detta sätt kan läkning uppnås på ett lyckat sätt.

Behandlingslängd

Behandlingslängden bestäms av läkaren.

4.3 Kontraindikationer

Asacol 1 g suppositorier är kontraindicerat hos patienter med:

- Känd överkänslighet mot salicylater eller mot hjälpämnet som anges i avsnitt 6.1.
- Gravyt nedsatt lever- eller njurfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Kontroll av blodprover (differentierad blodstatus; leverfunktionsparametrar såsom ALAT eller ASAT; serumkreatinin) och urinstatus (teststickor) skall utföras före och under behandlingen, enligt behandlande läkares bedömning. Som en riktlinje rekommenderas uppföljningstester 14 dagar efter behandlingens början och därefter ytterligare 2 till 3 tester med 4 veckors intervall. Om provsvaren är normala bör uppföljningstester utföras var tredje månad. Skulle ytterligare symtom uppträda skall dessa tester omedelbart utföras. Försiktighet skall iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Asacol 1 g suppositorier bör inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Mesalazininducerad renal toxicitet skall misstänkas om njurfunktionen försämras under behandlingen.

Fall av nefrolitiasis har rapporterats vid användningen av mesalazin, inklusive stenar med ett mesalazinnehåll på 100 %. Det rekommenderas att se till att tillräcklig mängd vätska intas under behandlingen.

Idiopatisk intrakraniell hypertoni

Idiopatisk intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som får mesalazin. Patienter bör varnas för tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertoni, inklusive svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar eller tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertoni uppstår, bör utsättning av mesalazin övervägas.

Patienter med lungsjukdom, särskilt astma, skall övervakas mycket noga under behandling med Asacol 1 g suppositorier.

Patienter som tidigare fått biverkningar av preparat innehållande sulfasalazin skall noga övervakas vid påbörjande av en behandling med Asacol 1 g suppositorier. Om Asacol 1 g suppositorier orsakar akuta överkänslighetsreaktioner, till exempel magkramp, akuta buksmärter, feber, svår huvudvärk och hudutslag, skall behandlingen omedelbart avbrytas.

Mesalazin kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen efter kontakt med natriumhypokloritblekmedel (t.ex. i toaletter rengjorda med natriumhypoklorit som finns i vissa blekmedel).

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling.

Mesalazin ska sättas ut vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinnelesioner eller något annat tecken på överkänslighet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts. Hos patienter som samtidigt behandlas med azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin bör risken för en ökad myelosuppressiv effekt av azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin tas i beaktande. Det finns svaga bevis på att mesalazin kan minska den antikoagulerande effekten av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det föreligger inga adekvata data avseende användningen av Asacol 1 g suppositorier hos gravida kvinnor. Resultat från ett begränsat antal exponeringar hos gravida kvinnor tyder emellertid inte på att mesalazin utövar någon negativ effekt under graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Hittills föreligger inga andra relevanta epidemiologiska data.

Ett enstaka fall av försämrad njurfunktion hos ett nyfött barn har rapporterats efter hög, långvarig dos av mesalazin (2-4 g, peroralt) till den gravida kvinnan.

Djurstudier med peroralt givet mesalazin tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Asacol 1 g

suppositorier skall endast ges till gravida kvinnor om fördelen av behandlingen bedömts uppväga den eventuella risken.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyra, och i mindre utsträckning mesalazin, utsöndras i bröstmjolk. Det finns emellertid endast begränsade data från användning under amningsperioden.

Överkänslighetsreaktioner, som t.ex. diarré hos spädbarnet, kan inte uteslutas. Asacol 1 g suppositorier skall därför ges till ammande mödrar först sedan fördelen av behandlingen bedömts uppväga den eventuella risken. Om spädbarnet utvecklar diarré skall amningen avslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Asacol 1 g suppositorier har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier, som omfattade 248 deltagare, så upplevde cirka 3% biverkningar under tiden som de fick mesalazin 1 g suppositorier. Den mest vanliga rapporterade biverkan var huvudvärk, cirka 0,8 %, och biverkningar från magtarmkanalen (förstoppning hos cirka 0,8 %; illamående, kräkning och buksmärtor hos 0,4 % vardera).

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av mesalazin:

Organklasssystem	Frekvens enligt MedDRA-konventionen		
	Sällsynta (≥1/10 000; <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Förändrad blodbild (aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni)	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Perifer neuropati	Idiopatisk intrakraniell hypertoni (se avsnitt 4.4)
Hjärtat	Myocardit, pericardit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Allergiska och fibrotiska lungreaktioner (inklusive dyspné, hosta, bronkospasm, alveolit, pulmonell eosinofili, lunginfiltrat, pneumonit)	
Magtarmkanalen	Buksmärtor, diarré, gasbesvär, illamående, kräkningar, förstoppning	Akut pankreatit	
Njurar och urinvägar		Försämrad njurfunktion inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit och njurinsufficiens	Nefrolitiasis*

Organklasssystem	Frekvens enligt MedDRA-konventionen		
	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$; <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad	Fotosensitivitet	Alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, artralgi	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner såsom allergiskt exantem, läkemedelsutlöst feber, lupus erythematosus syndrom, pankolit	
Lever och gallvägar		Förändringar i leverfunktionsvärden (transaminasstegring och kolestasvärden), hepatit, kolestatisk hepatit	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Oligospermi (reversibel)	

* Se avsnitt 4.4 för mer information

Allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling (se avsnitt 4.4).

Fotosensitivitet

Mer allvarliga reaktioner rapporteras hos patienter med befintliga hudsjukdomar såsom atopisk dermatit och atopiskt eksem.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns sällsynta data om överdosering (t.ex. avseende självmord med höga orala doser av mesalazin) som inte indikerar på njur- eller levertoxicitet. Det finns ingen specifik antidot och behandlingen är symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Aminosalicylsyra och liknande medel, ATC-kod: A07EC02

Verkningsmekanism

Mekanismen bakom den antiinflammatoriska effekten är okänd. Resultat från studier *in vitro* tyder på att hämning av lipoxigenas kan spela en roll. Effekter på prostaglandinkoncentrationerna i tarmmukosan har också påvisats. Mesalazin (5-aminosalicylsyra / 5-ASA) kan också fungera genom att binda fria radikaler i form av reaktiva syreföreningar. Rektalt administrerat mesalazin har framför allt lokala effekter på tarmmukosan och i submukosan, som nås från tarmens luminala sida.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt och säkerhet för mesalazin 1 g suppositorier utvärderades i en fas III multicenterstudie, vilken inkluderade 403 patienter med endoskopiskt och histologiskt bekräftad lindrig till måttlig aktiv ulcerös proktit. Genomsnittliga Disease Activity Index (DAI) vid baslinjen var $6,2 \pm 1,5$ (variationsvidd: 3 – 10). Patienterna randomiserades till behandling med en mesalazin 1 g suppositorium (1 g en gång dagligen gruppen) eller med 3 suppositorier innehållande 0,5 g mesalazin (0,5 g tre gånger dagligen gruppen) dagligen i 6 veckor. Primär effektvariabel var klinisk remission definierad som DAI < 4 vid det sista besöket eller vid utsättandet. Vid den finala per protocols analysen var 87,9 % av patienterna i 1 g en gång dagligen gruppen samt 90,7 % i 0,5 g tre gånger dagligen gruppen i klinisk remission (Intention to treat analys: 1 g en gång dagligen gruppen: 84,0 %; 0,5 g tre gånger dagligen gruppen: 84,7 %). Genomsnittlig förändring i DAI från baslinje var -4,7 i bägge behandlingsgrupperna. Ingen allvarlig läkemedelsrelaterad biverkan inträffade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna synpunkter på mesalazin

Absorption

Absorptionen av mesalazin är mest uttalad i proximala delar av magtarmkanalen och lägst i de distala delarna.

Metabolism

Mesalazin metaboliseras både presystemiskt av tarmmukosan och i levern till den farmakologiskt inaktiva N-acetyl-5-aminosalicylsyra (N-Ac-5-ASA). Acetyleringen tycks vara oberoende av patientens fenotyp för acetylering. Viss acetylering inträffar via bakteriell aktivitet i kolon. Bindningen av mesalazin och N-Ac-5-ASA till plasmaproteiner är 43 % respektive 78 %.

Eliminering

Mesalazin och dess metabolit N-Ac-5-ASA elimineras via faeces (huvuddelen), via njurarna (varierar mellan 20 och 50 %, beroende på administreringssätt, beredningsform och frisättningsvägen för mesalazin) samt via galla (mindre del). Renal utsöndring sker huvudsakligen i form av N-Ac-5-ASA. Cirka 1 % av den totala mängden peroralt tillförd mesalazin utsöndras i modersmjölk, framför allt som N-Ac-5-ASA.

För mesalazin 1 g suppositorier gäller särskilt

Distribution

En skintigrafisk studie med en liknande medicinsk produkt, teknetium-märkt mesalazin 500 mg suppositorier, uppvisade en maximal spridning av suppositoriet som hade smält på grund av kroppstemperaturen efter 2-3 timmar. Spridningen begränsades huvudsakligen till rektum samt till övergången mellan rektum och sigmoideum. Mesalazin 1 g suppositorier effekt antas vara mycket liknande och är därför särskilt lämpligt för att behandla proktit (ulcerös kolit i rektum).

Absorption

Hos friska försökspersoner under fasta var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av 5-ASA, efter en rektal singeldos av 1 g mesalazin suppositorier, 192 ± 125 ng/ml (variationsvidd 19 – 557 ng/ml), huvudmetaboliten N-Ac-5-ASA var 402 ± 211 ng/ml (variationsvidd 57 – 1070 ng/ml). Mediantid för att uppnå maximal plasmakoncentration för 5-ASA var $7,1 \pm 4,9$ timmar (variationsvidd 0,3 – 24 timmar).

Eliminering

Hos friska försökspersoner under fasta, efter en rektal singeldos av 1 g mesalazin suppositorier, återfanns cirka 14 % av administrerad dos 5-ASA i urinen under 48 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data för mesalazin avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet (råtta), och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Njurtoxicitet (renal papillär nekros och epitelskada i proximala tubuli eller i hela nefronet) har setts i toxicitetsstudier med upprepade, höga orala doser av mesalazin. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning (strip): PVC/polyeten film
Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 60, 90
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
167 51 Bromma

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60180

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-02-04

Datum för förnyat godkännande: 2025-12-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-03

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

www.lakemedelsverket.se