

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Asacol 1 g rektalsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje rektalsuspension med 100 ml innehåller: 1 g mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Rektalsuspension.

Brunaktig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är avsett för vuxna vid:

Lindrig och medelsvår ulcerös kolit. Proktit och proktosigmoidit.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

En 1 g 100 ml rektalsuspension ges till natten efter avföring.

Behandlingsperiodens längd är vanligtvis 3-6 veckor och bestäms enligt symptom och sigmoidoskopiska fynd.

Äldre personer

Den normala dosen för vuxna kan användas såvida lever- eller njurfunktion inte är kraftigt nedsatt, se avsnitt 4.3 och 4.4. Inga studier på äldre har genomförts.

Pediatrisk population

Det finns liten erfarenhet och bara begränsad dokumentation för effekt hos barn.

Administreringssätt: rektalt.

Rektalsuspensionen är för rektalt bruk och får inte sväljas. Om en eller flera doser missats ska nästa dos ges som normalt.

Användaranvisningar

Före användning av rektalsuspension, ska flaskan värmas till kroppstemperatur i en skål eller bunke med varmt vatten i ungefär 10 minuter. Flaskan ska skakas ordentligt innan rektalsuspensionen insätts.

För att sätta in rektalsuspensionen, ta bort skruvlocket från flaskan och skruva på applikatorspetsen. Applikatorspetsen kan smörjas in med vaselin. För administrering av rektalsuspensionen ska patienten ligga på vänster sida med vänster ben utsträckt och höger ben böjt. Efter att applikatorspetsen har satts in i rektum ska vätskan pressas ut varsamt och långsamt. Spetsen ska dras ut medan behållaren

fortfarande är ihoptryckt. Patienten ska försöka att stanna kvar i samma läge i ungefär 5-10 minuter och sedan vända sig om på höger sida i ytterligare 5-10 minuter. Rektalsuspensionen ska hållas kvar i tarmen om möjligt till nästa morgon.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, som anges i avsnitt 6.1.
- Känd överkänslighet mot salicylater.
- Svår leverfunktionsnedsättning.
- Svår njurfunktionsnedsättning ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4 Varningar och försiktighet

Kontroll av blodprover (differentierad blodstatus; leverfunktionstester såsom ALAT eller ASAT; serumkreatinin) och urinstatus (urinstickor) ska utföras före och under behandlingen, enligt behandlande läkares bedömning. Som en riktlinje rekommenderas kontroller 14 dagar efter påbörjad behandling och därefter ytterligare 2 eller 3 gånger med 4 veckors intervall.

Om proverna är normala kan uppföljningsprover tas var 3:e månad. Om ytterligare symtom uppkommer ska prover tas omgående.

Njurfunktionsnedsättning

Asacol bör inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Mesalazin-inducerad nefrotoxicitet bör misstänkas hos patienter, vars njurfunktion försämras under behandlingen och behandlingen ska då avbrytas omedelbart.

Det rekommenderas att njurfunktionen undersöks före och regelbundet under behandling med Asacol.

Nefrolitiasis

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.

Missfärgning av urinen

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.

Bloddyskrasi

Allvarlig bloddyskrasi har rapporterats i mycket sällsynta fall. Behandling med Asacol ska avbrytas omedelbart om det finns misstanke eller bevis på bloddyskrasi (tecken som oförklarlig blödning, blåmärken, purpura, anemi, ihållande feber eller halsont) och patienten ska omedelbart uppsöka läkare.

Leverfunktionsnedsättning

Rapporter på förhöjda leverenzymnivåer har förekommit hos patienter som tar mediciner innehållande mesalazin. Försiktighet rekommenderas om Asacol administreras till patienter med leverfunktionsnedsättning.

Överkänslighetsreaktioner i hjärtat

Mesalazin-inducerade överkänslighetsreaktioner (myo- och perikardit) har i sällsynta fall rapporterats med Asacol. I händelse av misstänkt hjärtöverkänslighet får Asacol inte återinsättas. Försiktighet ska iakttagas hos patienter med tidigare myo- eller perikardit med allergisk bakgrund oavsett ursprung.

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.

Lungsjukdom

Patienter med lungsjukdom, speciellt astma, bör övervakas mycket noga under behandling med Asacol.

Överkänslighet mot sulfasalazin

Patienter som tidigare fått biverkningar vid behandling med sulfasalazin ska stå under noggrann medicinsk övervakning. Behandling ska avbrytas omedelbart om akuta symtom på intolerans såsom kramper i buken, akut buksmärta, feber, svår huvudvärk och hudutslag förekommer.

Mag- eller duodenalsår

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med aktivt mag- eller duodenalsår.

Äldre personer

Användning hos äldre ska ske med försiktighet och produkten ska bara förskrivas till patienter med en normal eller lätt nedsatt lever- eller njurfunktion, se avsnitt 4.3.

Pediatrik population

Det finns liten erfarenhet och bara begränsad dokumentation för effekt hos barn.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,1 g bensoat per dosenheter motsvarande 0,1 g/100 ml. Bensoat kan orsaka lokal irritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Det finns tecken på att mesalazin kan minska warfarins antikoagulatoriska effekt.

En möjlig ökning av den myelosuppressiva effekten av azatioprin, 6-mercaptopurin eller tioguanin hos patienter som samtidigt behandlas med något av dessa läkemedel bör beaktas. Livshotande infektioner kan uppstå. Patienter ska övervakas noggrant för tecken på infektion och myelosuppression. Hematologiska parametrar, särskilt leukocyt-, trombocyt- och lymfocytvärden, ska mätas regelbundet (veckovis), särskilt vid initiering av sådan kombinationsbehandling, se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data gällande användning av Asacol hos gravida kvinnor. Data för ett begränsat antal (627) exponerade gravida kvinnor indikerar emellertid inte några biverkningar orsakade av mesalazin under graviditeten eller på fostret/det nyfödda barnet. Hittills finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga.

I ett enskilt fall efter långtidsbehandling med en hög mesalazindos (2-4 g peroralt) under graviditeten, rapporterades njursvikt hos det nyfödda barnet.

Djurstudier med peroralt mesalazin indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med tanke på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Asacol ska ges till gravida kvinnor endast då fördelen av behandlingen visats uppväga den eventuella risken.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyra och till en mindre grad mesalazin utsöndras i bröstmjölk. Den kliniska signifikansen av detta har inte fastställts. Hittills finns endast begränsad erfarenhet från ammande kvinnor tillgängliga. Överkänslighetsreaktioner såsom diarré hos barnet kan inte uteslutas. Asacol ska därför användas under amning endast då fördelen visats uppväga den eventuella risken. Om barnet utvecklar diarré ska amningen avslutas.

Fertilitet

Ingen effekt på fertilitet har observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Organspecifika biverkningar som påverkar hjärta, lungor, lever, njurar, pankreas, hud och subkutana vävnader har rapporterats i samband med oral eller kombinerad oral och rektal mesalazinanvändning. De flesta av dessa biverkningar har rapporterats i samband med oral mesalazinanvändning och inte vid monoterapi med enbart Asacol 1 g rektalsuspension. Det kan dock inte uteslutas att biverkningarna kan förekomma även vid enbart rektal mesalazinanvändning.

Behandlingen måste avbrytas omedelbart om akuta symtom på intolerans uppstår såsom kramper i buken, akut buksmärta, feber, svår huvudvärk och utslag.

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).

b) Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier och andra källor är listade nedan.

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: förändrat blodstatus (aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni).

Immunsystemet

Mycket sällsynta: överkänslighetsreaktioner såsom allergiskt exantem, läkemedelsinducerad feber, lupus erythematosus syndrom, pankolit.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: huvudvärk, yrsel.

Mycket sällsynta: perifer neuropati.

Ingen känd frekvens: idiopatisk intrakraniell hypertoni (se avsnitt 4.4).

Hjärtat

Sällsynta: myokardit, perikardit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: allergiska och fibrotiska lungreaktioner (inkluderande dyspné, hosta, bronkspasm, alveolit, pulmonell eosinofili, lunginfiltrat, pneumonit).

Ingen känd frekvens: pleurit.

Magtarmkanalen

Sällsynta: buksmärta, diarré, flatulens, illamående, kräkningar.

Mycket sällsynta: akut pankreatit.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: förändringar i leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser och gallstasvärden), hepatit, kolestatisk hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: fotosensitivitet*

*se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar".

Mycket sällsynta: alopeci.

Ingen känd frekvens: Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket sällsynta: myalgi, artralgi.

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta: njurfunktionsnedsättning inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit och njurinsufficiens.

Ingen känd frekvens: nefrolitiasis**

* ** se avsnitt 4.4 för mer information.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: oligospermi (reversibel).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: mesalazinintolerans och/eller försämring av sjukdomen. Ökning av C-reaktivt protein, lokal reaktion.

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett okänt antal av ovan nämnda biverkningar har förmodligen samband med underliggande IBD istället för Asacol/mesalazin medicinering. Detta stämmer framförallt för mag-tarmbiverkningar.

För att undvika bloddyskrasi som ett resultat av benmärgsdepression ska patienter monitoreras noggrant, se avsnitt 4.4.

Under samtidig administrering av mesalazin och immunosuppressiva läkemedel såsom azatioprin, 6-MP eller tioguanin kan livshotande infektioner förekomma, se avsnitt 4.5.

Fotosensitivitet

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

d) Pediatrisk population

Det finns endast begränsad erfarenhet vad det gäller säkerhet vid användning av Asacol rektalsuspension hos barn. Det förväntas att målorganen för möjliga biverkningar hos barn är desamma som för vuxna (hjärta, lungor, lever, njurar, pankreas, hud och subkutan vävnad).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data gällande överdosering (t.ex. suicider med höga orala doser mesalazin), vilket inte indikerar någon njur- eller levertoxicitet. Det finns inga specifika antidoter och behandlingen är symptomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid inflammatoriska tarmsjukdomar, ATC-kod: A07EC02

Verkningsmekanism

Asacol innehåller mesalazin, också känd som 5-aminosalicylsyra, som verkar genom en antiinflammatorisk mekanism på ett sätt som ännu inte är helt klarlagt.

Mesalazin har visat sig kunna hämma LTB₄-stimulerad migration av intestinala makrofager genom att migrationen av makrofager till inflammatoriska områden hindras. Produktionen av proinflammatoriska leukotriener (LTB₄ och 5-HETE) i tarmväggens makrofager hämmas därmed. Det har visats att mesalazin aktiverar PPAR- γ -receptorn som motverkar nukleär aktivering av tarmens inflammatoriska reaktion.

Farmakodynamisk effekt

I laboratorieförsök har mesalazin inhiberat cyklooxygenas, och därmed också frisättningen av tromboxan B₂ och prostaglandin E₂. Den kliniska relevansen av detta är ej klarlagt. Mesalazin hämmar

bildningen av trombocytaktiverande faktor (PAF). Mesalazin är också en antioxidant, genom att minska bildningen av reaktiva syreprodukter och fånga upp fria radikaler.

Risken för kolonrektalcancer (CRC) är något förhöjd vid ulcerös kolit.

De effekter som observerats av mesalazin i experimentella modeller och ifrån patient-biopsier stödjer att mesalazin förebygger kolit-associerad CRC genom nedreglering av både de inflammationsberoende och de icke-inflammationsberoende signalvägar som är involverade i utvecklingen av kolit-associerad CRC. Data från metaanalyser med populationer både i remission och i skov ger emellertid en inkonsekvent klinisk information kring risk-nyttan av mesalazin i karcinogenesen för ulcerös kolit.

Klinisk effekt och säkerhet

Mild till medelsvår ulcerös kolit, proktit och proktosigmoidit

Sju kontrollerade kliniska studier med behandlingsperioder varierande mellan två och sex veckor visade att lokalbehandling med mesalazin är säkert och effektivt. Totalt studerades 529 patienter; 271 fick mesalazin rektalsuspension, 151 ett jämförelsepreparat eller en kombinerad oral och rektal behandling och 107 fick placebo.

I en kontrollerad klinisk studie jämfördes kombinationen oral och rektal behandling med enbart oral behandling för att bibehålla klinisk remission hos 72 patienter. Vid den primära utvärderingen efter 12 månader hade 39% av patienterna i kombinationsgruppen drabbats av recidiv jämfört med 69% i gruppen med enbart oral behandling. Skillnaden i kumulativ recidivfrekvens var statistiskt signifikant mellan de två grupperna ($p=0,02$). Den positiva effekten av kombinationsbehandling var likartad i subgrupperna med olika sjukdomsutbredning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en engångsdos på 4 g mesalazin rektalsuspension hos friska frivilliga var medelvärdet av C_{max} och T_{max} 874 ng/ml och 1,5 timmar för mesalazin.

Distribution

Ca 43 % mesalazin och ca 78 % N-acetylmisalazin är bundet till plasmaproteiner. Låga koncentrationer av mesalazin och dess N-acetylmetabolit har upptäckts i bröstmjölk. Den kliniska signifikansen av detta har inte fastställts.

Metabolism

Misalazin metaboliseras både av tarmslemhinnan och levern till den inaktiva metaboliten N-acetylmisalazin. Baserat på urinutsöndringsdata utsöndras den absorberade dosen till >95% som metaboliter.

Efter en engångsdos på 4 g misalazin rektalsuspension hos friska frivilliga var medelvärdet av C_{max} och T_{max} 1700 ng/ml och 4,3 timmar för N-acetylmisalazin.

Eliminering

Misalazin elimineras huvudsakligen via urin och faeces i form av misalazin och N-acetylmetaboliten. Misalazin och N-acetylmisalazin rapporterades ha en biologisk halveringstid på 5,0 respektive 7,5 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans till förskrivaren utöver det som redan finns inkluderat i andra delar av den här produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Xantangummi
Natriummetabisulfit
Natriumbensoat
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Asacol 1 g rektalsuspension finns tillgängligt i en ogenomskinlig vit plastflaska (LDPE) med förseglad kork och innehåller 100 ml i en förpackning innehållande totalt 7 flaskor. En applikator levereras till varje flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar. 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

13251

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1997-11-14
Datum för den senaste förnyelsen: 2005-02-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-03