

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Asacol 1 g peräruiske

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

100 ml peräruisketta sisältää 1 g mesalatsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
natriumbentsoaatti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Peräruiske.
Ruskehtava suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Asacol-peräruiske on tarkoitettu:
Haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon lievissä ja keskivaikeissa tapauksissa.
Proktiitin ja proktosigmoidiitin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Yksi peräruiske (100 ml) vuorokaudessa annetaan mieluiten ennen nukkumaanmenoa. Annoksen tulisi pysyä suolessa mieluiten 8 tuntia.

Hoitojakson pituus on tavallisimmin 3–6 viikkoa. Hoitojakson pituus määritellään oireiden ja sigmoidoskopiassa havaittujen löydösten perusteella. Ylläpito-hoidossa tulee pyrkiä pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät poissa.

Iäkkäät potilaat

Tavanomaista annosta voidaan käyttää, ellei potilaalla ole maksan tai munuaisten vaikea vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tutkimuksia ei ole tehty iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Lasten hoidosta on vähän kokemusta ja vain niukasti tutkittua tietoa.

Antotapa

Peräsuoleen.
Peräruiskeet on tarkoitettu annettavaksi peräsuoleen, ja niitä ei saa niellä.

Käyttöohjeet

Ennen peräruiskeen käyttöä: Lämmitä lääkepakkaus ruumiinlämpöiseksi vesialtaassa tai -astiassa noin 10 minuutin ajan. Pullo tulee ravistaa hyvin juuri ennen peräruiskeen käyttöä.

Peräruiskeen anto peräsuoleen: Poista pullon korkki ja kierrä asetin paikalleen. Asettimen kärjen voi liukastaa vaseliinilla. Potilaan tulee asettua makuulle vasemmalle kyljelle, ojentaa vasen jalka suoraksi ja pitää oikea jalka koukistettuna. Asettimen kärjen peräsuoleen työntämisen jälkeen liuos tyhjennetään puristamalla varovasti ja hitaasti. Pullo pidetään kokoon puristettuna poistettaessa asetinta peräsuolesta. Potilaan tulisi pysyä makuuasennossa 5–10 minuuttia tai kunnes peräruiskeen aiheuttama ulostamisen tarve on kadonnut. Peräruiskeen tulisi pysyä peräsuolella, jos mahdollista ilman ulostamista seuraavaan aamuun saakka.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Tiedetty yliherkkyys salisylaateille
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (munuaisten filtraationopeus alle 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoitoa ja hoidon aikana tehdään hoitavan lääkärin harkinnan mukaan verikokeita (verenkuva ja erittelylaskenta, maksan toimintakokeet, kuten ALAT- ja ASAT-arvot, seerumin kreatiniini) ja virtsakokeita (liuskatestit). On suositeltavaa kontrolloida tutkimukset 14 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen vielä 2–3 kertaa 4 viikon välein.

Jos löydökset ovat normaalit, kontrollitutkimuksia tehdään 3 kk välein. Jos ilmenee uusia oireita, tutkimukset on uusittava välittömästi.

Munuaisten vajaatoiminta

Asacol-peräruisketta ei pidä käyttää potilaille, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta tulee noudattaa niiden potilaiden hoidossa, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus on suurentunut tai joilla on proteinuria. Mesalatsiinin aiheuttamaa nefrotoksisuutta tulee epäillä potilailla, joiden munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana.

Kaikkien potilaiden munuaisten toiminnan tutkimista suositellaan ennen Asacol-hoidon aloittamista ja vuosittain Asacol-hoidon aikana. Lyhyet seurantavälit Asacol-hoidon alussa paljastavat harvinaisen, akuutin allergisen munuaisten toiminnan heikkenemisen. Asacol-hoito tulee lopettaa välittömästi, jos munuaisten toiminnan heikkeneminen on ilmeistä, ja potilaan tulee ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin neuvojen saamiseksi.

Nefrolitiaasi

Nefrolitiaasitapauksia on raportoitu mesalatsiinin käytön yhteydessä koskien myös munuaiskiviä, jotka ovat 100 prosenttisesti mesalatsiinia. On suositeltavaa varmistaa riittävä nesteen saanti hoidon aikana.

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Mesalatsiinin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vakavien ihoreaktioiden oireita ja löydöksiä, kuten ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Verisolujen tuotannon häiriö

Hyvin harvinaisia, vakavia verisolujen tuotannon häiriöitä on raportoitu. Asacol-hoito on lopetettava

välittömästi, jos verisolujen tuotannon häiriötä epäillään tai se on ilmeistä (selittämätön verenvuoto, verenpurkauma, purppura, anemia, jatkuva kuumeilu tai kurkkukipu). Potilaan tulee ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin neuvojen saamiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Kohonneita maksaentsyymien pitoisuuksia on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu mesalatsiinilla. Varovaisuutta suositellaan, jos Asacol-hoitoa annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Sydämen yliherkkyysoireet

Mesalatsiinin aiheuttamia sydämen yliherkkyysoireita (myo- ja perikardiittia) on raportoitu harvoin Asacol-hoidon yhteydessä. Jos mesalatsiini on aiemmin aiheuttanut sydämen yliherkkyysoireita, Asacol-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuutta tulee noudattaa potilaiden hoidossa, joilla aiemmin on ollut allergiaperäinen myo- tai perikardiitti aiheuttajasta riippumatta.

Keuhkosairaus

Potilaita, joilla on jokin keuhkosairaus, erityisesti astma, on seurattava hyvin huolellisesti Asacol-peräruiskeen käytön aikana.

Yliherkkyys sulfasalatsiinille

Potilaille, joilla on esiintynyt haittavaikutuksia sulfasalatsiinia sisältäville valmisteille, hoito tulee aloittaa vain lääkärin tarkassa seurannassa. Hoito on välittömästi lopetettava, jos ilmenee akuutteja intoleranssioireita, kuten vatsakrampit, akuutti vatsakipu, kuume, vaikea päänsärky tai ihottuma.

Maha- ja pohjukaissuolihaava

Jos potilaalla on maha- tai pohjukaissuolihaava, hoito tulee aloittaa varovaisuutta noudattaen.

Virtsan värjäytyminen

Mesalatsiini voi aiheuttaa virtsan värjäytymisen punaruskeaksi, kun se on ollut kontaktissa natriumhypokloriitin kanssa (esim. WC:ssä, joka on pesty natriumhypokloriitilla, jota tietyt valkaisevat puhdistusaineet sisältävät).

Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita, ja tätä lääkettä tulee määrätä vain niille potilaille, joiden maksan ja munuaisten toiminta on normaali tai lievästi tai kohtalaisesti (ei vaikeasti) heikentynyt, ks. kohta 4.3.

Pediatriset potilaat

Lasten hoidosta on vähän kokemusta ja vain niukasti tutkittua tietoa.

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg natriumbentsoaattia per ml, joka vastaa 100 mg/100 ml. Natriumbentsoaatti saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

On vähäistä näyttöä, että mesalatsiini saattaisi heikentää varfariinin antikoagulanttivaikutusta.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia tai tioguaaniinia, on otettava huomioon, että atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin tai tioguaaniinin vaikutukset luuytimen toimintaan saattavat voimistua. Henkeä uhkaavia infektioita voi esiintyä. Potilaita tulee seurata tarkasti, jotta infektion ja myelosuppression oireet havaitaan. Hematologisia parametrejä, erityisesti leukosyyttien ja lymfosyyttien määrää, tulee seurata säännöllisesti (viikoittain), erityisesti näiden lääkkeiden

yhdistelmähoidon alussa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Asacol-valmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille. Tiedot rajallisesta määrästä (627) raskaana olevia naisia, jotka altistuivat mesalatsiinille, eivät kuitenkaan viittaa mesalatsiinin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Kuitenkin jotkut tutkimukset ovat osoittaneet lisääystä ennenaikaisesti syntyneiden lasten osuudessa ja alentuneita syntymäpainoja niillä lapsilla, joiden äitejä hoidettiin mesalatsiinilla raskauden aikana. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa.

Yhdessä tapauksessa, jossa suuria mesalatsiiniannoksia (2–4 g suun kautta) käytettiin pitkiä aikoja raskauden aikana, vastasyntyneellä todettiin munuaisten vajaatoimintaa.

Eläinkokeissa, joissa mesalatsiinia annosteltiin suun kautta, ei ole ilmaantunut suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen. Asacol-peräruisketta tulee käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit.

Imetys

N-asetyyli-5-aminosalisyylihappo ja vähemmässä määrin myös mesalatsiini erittyvät rintamaitoon. Tämän kliinistä merkittävyyttä ei ole arvioitu. Imetyksen aikaisesta käytöstä on toistaiseksi vain hyvin rajallisesti tietoa. Yliherkkyysoireita, kuten vastasyntyneen ripulia, ei voida poissulkea. Siksi Asacol-peräruisketta saa käyttää imetyksen aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Jos imettävälle vastasyntyneelle kehittyy ripulia, imetys on lopetettava.

Hedelmällisyys

Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole todettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Asacol-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuussyhteen veto

Elinspesifisiä haittavaikutuksia sydämeen, keuhkoihin, maksaan, munuaisiin, haimaan, ihoon ja ihonalaiseen kudokseen on raportoitu.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä sulfasalatsiinille, hoito tulee välittömästi lopettaa, jos potilaalla esiintyy akuutteja intoleranssioireita, kuten vatsakrampeja, akuuttia vatsakipua, kuumetta, vaikeaa päänsärkyä tai ihottumaa (ks. kohta 4.4).

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.4).

b) Yhteen veto haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu kliinisiin tutkimuksiin, spontaaneihin ilmoituksiin ja kirjallisuuteen.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa

oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen: veriarvojen muutokset (aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia).

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: yliherkkyysoireyhtymät, kuten allerginen ihottuma, lääkekuume, *lupus erythematosus* -oireyhtymä, pankoliitti.

Hermosto

Harvinainen: päänsärky, heitehuimaus

Hyvin harvinainen: perifeerinen neuropatia.

Sydän

Harvinainen: myokardiitti, perikardiitti.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (mukaan lukien dyspnea, yskä, keuhkoputkien supistuminen, alveoliitti, keuhkoeosinofilia, keuhkoinfiltraatio, pneumoniitti)

Tuntematon: keuhkopussitulehdus.

Ruoansulatuselimistö

Harvinainen: vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu

Hyvin harvinainen: akuutti haimatulehdus.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: epänormaalit maksan toimintakokeet (transaminaasiarvojen ja sapsen erittymishäiriöön viittaavien arvojen suureneminen), maksatulehdus, kolestaattinen hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudos

Harvinainen: valoherkkyys*.

* ks. kohta c)

Hyvin harvinainen: hiustenlähtö.

Tuntematon: yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin harvinainen: lihaskipu, nivelkipu.

Munuaiset ja virtsatie

Hyvin harvinainen: munuaistoiminnan huononeminen (mm. akuutti ja krooninen interstitiaalinen nefriitti ja munuaisten vajaatoiminta).

Tuntematon: nefrolitiaasi**

**katso kohta 4.4.lisätietoja varten

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinainen: oligospermia (palautuva).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: paikallinen reaktio; intoleranssi mesalatsiinille, johon liittyy C-reaktiivisen proteiinin lisääntyminen ja/tai sairauden oireiden paheneminen.

c) Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Jotkin edellä mainituista haittavaikutuksista todennäköisemmin liittyvät tulehdukselliseen suolistosairauteen (IBD) kuin Asacol-lääkehoitoon. Tämä koskee erityisesti ruoansulatuskanavaan liittyviä haittavaikutuksia.

Luuytimen depression aiheuttaman verisolujen tuotannon häiriön välttämiseksi potilaita tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Mesalatsiinin ja myelosuppressiivisten lääkkeiden, kuten atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin tai tioguaniinin, samanaikaisen käytön aikana voi esiintyä henkeä uhkaavia infektioita (ks. kohta 4.5).

Valoherkkyys

Vakavammista reaktioista on ilmoitettu potilailla, joilla on aiempi ihosairaus, kuten atooppinen ihotulehdus tai atooppinen ihottuma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain harvoja raportteja (esim. suuri annos mesalatsiinia suun kautta itsemurhatarkoitukseen), jotka eivät viittaa munuais- tai maksatoksisuuteen. Spesifistä vasta-ainetta mesalatsiinin yliannostukselle ei ole, ja hoito on oireenmukaista ja elintoimintojen tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolistotulehdusten lääkkeet, ATC-koodi: A07EC02.

Vaikutusmekanismi

Asacol sisältää mesalatsiinia eli 5-aminosalisyylihappoa, joka vaikuttaa anti-inflammatorisesti mekanismeilla, jota ei ole täysin selvitetty. Hoidon aikana paksusuoleessa saavutettavat mesalatsiinipitoisuudet estävät liuskatumaisten valkosolujen migraatiota ja solujen lipo-oksigenaasia. Tällöin suolen seinämän makrofageissa tapahtuva proinflammatoristen leukotrieenien (LTB₄:n ja 5-HETE:n) tuotanto estyy.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Mesalatsiini estää koeolosuhteissa myös syklo-oksigenaasia ja täten tromboksaani B₂:n ja prostaglandiini E₂:n vapautumista, mutta tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma. Mesalatsiini estää verihituleita aktivoivan tekijän (PAF:n) muodostumista. Mesalatsiinin on hiljattain osoitettu aktivoivan PPAR- γ -tumareseptoreja, joilla on osuutta suolen tulehdusreaktioissa. Mesalatsiini toimii myös antioksidanttina; sen on osoitettu vähentävän reaktiivisten happituotteiden syntyä ja toimivan vapaiden radikaalien sieppaajana.

Haavainen paksusuolitulehdus lisää lievästi paksusuolisyövän (CRC) riskiä. Mesalatsiinin vaikutukset kokeellisissa malleissa ja potilailta saaduissa koepaloissa tukevat sitä, että mesalatsiini estää paksusuolitulehdukseen liittyvää paksusuolisyöpäriskiä säätelemällä tulehdusriippuvia ja ei-riippuvia signaalireittejä. Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvästä paksusuolisyöpäriskistä tehtyjen väestötutkimusten meta-analyysien kliininen tieto mesalatsiinin riski-hyötyosuudesta on kuitenkin epäjohdonmukainen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kuten tableteista, vain osa mesalatsiinista imeytyy peräruiskeesta ja pääsee systeemiseen verenkiertoon. Mesalatsiinin vaikutus on mieluummin paikallista kuin systeemistä.

Yhden Asacol 4 g peräruiskekerta-annoksen jälkeen mesalatsiinin keskimääräinen C_{\max} oli 874 ng/ml ja t_{\max} oli 1,5 tuntia ja N-asetyyylimosalatsiinin C_{\max} oli 1 700 ng/ml ja t_{\max} oli 4,3 tuntia terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden elimistössä.

Jakautuminen

Noin 43 % mesalatsiinista ja noin 78 % N-asetyyylimosalatsiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Pieniä mesalatsiini- ja N-asetyyylimosalatsiinipitoisuuksia on havaittu ihmisen rintamaidossa. Tämän kliinistä merkitystä ei ole arvioitu.

Biotransformaatio

Mesalatsiini metaboloituu asetylaation kautta N-asetyyylimosalatsiiniksi suolen seinämässä ja maksassa.

Eliminaatio

N-asetyyylimosalatsiini erittyy pääasiassa virtsaan. Mesalatsiinin puoliintumisaika on 5,0 tuntia ja N-asetyyylimosalatsiinin puoliintumisaika 7,5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ksantaanikumi
Natriummetabisulfiitti
Natriumbentsoaatti (E211)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Läpinäkymätön, valkoinen muovipullo (LDPE), jossa on sinetöity tulppa.
7 x 100 ml ja 7 asetinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
SE-167 51 Bromma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12432

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 7.4.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.04.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Asacol 1 g rektalvätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

100 ml rektalvätska innehåller 1 g mesalazin.

Hjälpämne med känd effekt
natriumbensoat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Rektalvätska.
Brunaktig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Asacol-rektalvätska är avsedd för:
Behandling av lindrig eller medelsvår ulcerös kolit.
Behandling av proktit och proktosigmoidit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

En flaska med rektalvätska (100 ml) per dygn ges i ändtarmen helst före sänggåendet. Dosen bör hållas kvar i tarmen helst 8 timmar.

Behandlingsperiodens längd är vanligtvis 3–6 veckor och bestäms enligt symptom och sigmoidoskopiska fynd. Vid underhållsbehandling ska man sträva efter att uppnå kontroll av symtomen med lägsta möjliga dos.

Äldre patienter

Den vanliga dosen kan användas såvida lever- eller njurfunktion inte är kraftigt nedsatt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Inga studier på äldre patienter har genomförts.

Pediatrisk population

Det finns liten erfarenhet och endast begränsade data om behandling av barn.

Administreringsätt

Rektalt.
Rektalvätskan är för rektalt bruk och får inte sväljas.

Bruksanvisning

Före användning av rektalväska: Medicinförpackningen ska värmas till kroppstemperatur i en skål eller bunke med varmt vatten i ungefär 10 minuter. Flaskan ska skakas ordentligt innan rektalväska insätts.

För att sätta in rektalväska: Ta bort locket från flaskan och skruva på applikatorn. Applikatorspetsen kan smörjas in med vaselin. För administrering av rektalväska 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 flaskan fortfarande är ihoptryckt. Patienten ska försöka att stanna kvar i samma läge i ungefär 5–10 minuter eller tills det att det behov för tarmtömning som läkemedlet orsakat försvinner. Rektalväska ska hållas kvar i ändtarmen om möjligt till nästa morgon utan tarmtömning.

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 (glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min).

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 nya symtom uppkommer ska prover tas omgående.

Njurfunktionsnedsättning

Asacol bör inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förhöjt kreatininhalt i serum eller proteinuri. Mesalazin-inducerad nefrotoxicitet bör misstänkas hos patienter vars njurfunktion försämras under behandlingen.

Det rekommenderas att njurfunktionen undersöks hos alla patienter före behandling med Asacol och årligen därefter. Med hjälp av täta kontroller i början av Asacol-behandlingen kan man upptäcka en sällsynt akut allergisk njurfunktionsnedsättning. Behandlingen med Asacol ska omedelbart avbrytas om njurfunktionsnedsättning konstateras, och patienten ska genast kontakta läkare för rådgivning.

Nefrolitiasis

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

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.

Rubbad produktion av blodceller

Allvarliga rubbningar i produktion av blodceller har rapporterats i mycket sällsynta fall. Behandling

med Asacol ska avbrytas omedelbart om det finns misstanke om eller bevis på rubbad produktion av blodceller (oförklarlig blödning, blåmärken, purpura, anemi, ihållande feber eller halsont) och patienten ska omedelbart kontakta läkare för rådgivning.

Leverfunktionsnedsättning

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

Överkänslighetsreaktioner i hjärtat

Mesalazin-inducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myo- och perikardit) har i sällsynta fall rapporterats med Asacol. Om mesalazin tidigare har inducerat en överkänslighetsreaktion i hjärtat får Asacol inte återinsättas. Försiktighet ska iaktas hos patienter med tidigare allergirelaterad myo- eller perikardit oavsett ursprung.

Lungsjukdom

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

Överkänslighet mot sulfasalazin

För patienter som tidigare fått biverkningar vid behandling med sulfasalazin ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning. Behandlingen måste avbrytas omedelbart om akuta symtom på intolerans, såsom kramper i buken, akut buksmärta, feber, svår huvudvärk och hudutslag, förekommer.

Mag- eller duodenalsår

Försiktighet rekommenderas om behandlingen inleds hos patienter med mag- eller duodenalsår.

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).

Äldre patienter

Användning hos äldre ska ske med försiktighet och detta läkemedel ska bara förskrivas till patienter med en normal eller lätt till måttligt (inte svårt) nedsatt lever- eller njurfunktion, se avsnitt 4.3.

Pediatrik population

Det finns liten erfarenhet och endast begränsade data om behandling av barn.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller 1 mg natriumbensoat per ml motsvarande 100 mg/100 ml.

Natriumbensoat 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- 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 från användning av Asacol i 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. Några studier visar dock en ökning i andelen prematura barn och lägre födelsevikt hos barn till mödrar behandlade med mesalazin under graviditet. Hittills finns inga andra exakta epidemiologiska data tillgängliga.

I ett enstaka 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 mängd data från ammande kvinnor tillgängliga. Överkänslighetsreaktioner, såsom diarré hos det nyfödda barnet, kan inte uteslutas. Asacol ska därför användas under amning endast då fördelen av behandlingen visats uppväga den eventuella risken. Om barnet som ammas 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.

Behandlingen måste avbrytas omedelbart hos patienter som tidigare har haft en överkänslighetsreaktion mot sulfasalazin om akuta symtom på intolerans uppstår, såsom kramper i buken, akut buksmärta, feber, svår huvudvärk och hudutslag (se avsnitt 4.4).

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 av biverkningar

Frekvensen av biverkningar är baserad på kliniska studier, spontana rapporter och litteratur.

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: förändrade blodvärden (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, svindel.

Mycket sällsynta: perifer neuropati.

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: ljusöverkänslighet*

*se avsnitt c)

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: lokal reaktion; mesalazinintolerans med ökning av C-reaktivt protein och/eller försämring av sjukdomen.

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

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

För att undvika rubbad produktion av blodceller som ett resultat av benmärgsdepression ska patienter monitoreras noggrant (se avsnitt 4.4).

Under samtidig administrering av mesalazin och myelosuppressiva läkemedel, såsom azatioprin, 6-mercaptopurin eller tioguanin, kan livshotande infektioner förekomma (se avsnitt 4.5).

Ljusöverkänslighet

Mer allvarliga reaktioner har rapporterats 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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns endast enstaka rapporter om överdosering (t.ex. suicider med höga orala doser mesalazin), som 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 intestinala inflammationer, ATC-kod: A07EC02

Verkningsmekanism

Asacol innehåller mesalazin, också känd som 5-aminosalicylsyra, som verkar genom en antiinflammatorisk mekanism på ett sätt som inte är helt klarlagt. Mesalazin hämmar migration av polymorfkärniga leukocyter och cellernas lipoxigenas vid koncentrationer som uppnås i tjocktarmen under behandlingen. Produktionen av proinflammatoriska leukotriener (LTB₄ och 5-HETE) i tarmväggens makrofager hämmas därmed.

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). Det har nyligen visats att mesalazin aktiverar PPAR- γ -receptorn som motverkar nukleär aktivering av tarmens inflammatoriska reaktion. 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 ger emellertid en inkonsekvent klinisk information kring risknyttan av mesalazin i karcinogenesen för ulcerös kolit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I likhet med tabletter absorberas bara en del av mesalazin från rektalvätskan och når den systemiska cirkulationen. Effekten av mesalazin är hellre lokal än systemisk.

Efter en engångsdos på 4 g Asacol rektalvätska hos friska frivilliga var medelvärdet av C_{max} och T_{max} 874 ng/ml och 1,5 timmar för mesalazin samt 1 700 ng/ml och 4,3 timmar för N-acetylmесalazin.

Distribution

Ca 43 % mesalazin och 78 % N-acetylmесalazin är bundet till plasmaproteiner. Låga koncentrationer av mesalazin och N-acetylmесalazin har upptäckts i bröstmjölk. Den kliniska betydelsen av detta har inte fastställts.

Metabolism

Mesalazin metaboliseras via acetylering till N-acetylmесalazin både av tarmslemhinnan och levern.

Eliminering

N-acetylmесalazin elimineras huvudsakligen via urin. Mesalazin och N-acetylmесalazin rapporterades ha en halveringstid på 5,0 respektive 7,5 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Xantangummi
Natriummetabisulfit
Natriumbensoat (E211)
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

Ogenomskinlig vit plastflaska (LDPE) med förseglad kork.
7 x 100 ml och 7 applikatorer.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
SE-167 51 Bromma
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12432

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.4.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 23.6.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.04.2023