

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Asacol 1 g peräpuikot

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi peräpuikko sisältää 1 g:n mesalatsiinia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Peräpuikko
Vaalean beige, sukkulan muotoinen peräpuikko, jonka mitat ovat 33 x 11 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin haavaisen paksusuolitulehduksen hoito, kun sairaus on lievä tai keskivaikea ja rajoittuu peräsuoleen (haavainen peräsuolitulehdus).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Yksi Asacol 1 g -peräpuikko asetetaan peräsuoleen kerran vuorokaudessa (vastaa 1 g:aa mesalatsiinia vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Kokemukset valmisteiden käytöstä lasten hoidossa ovat niukat ja dokumentoitua tietoa vaikutuksesta on vain vähän.

Antotapa

Vain peräsuoleen.

Asacol 1 g -peräpuikko asetetaan paikalleen mieluiten ennen nukkumaan menoa.

Asacol 1 g -peräpuikkoja käytettäessä hoidon on oltava säännöllistä ja yhtäjaksoista, koska vain siten päästään hyvään hoitotulokseen.

Hoidon kesto

Lääkäri määrää hoidon keston.

4.3 Vasta-aiheet

Asacol 1 g -peräpuikkoja ei saa käyttää:

- jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä salisylaateille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle
- jos potilaalla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoitoa ja hoidon aikana on tehtävä hoitavan lääkärin harkinnan mukaan verikokeita (verisolujen erittelylaskenta; maksan toimintakokeet, kuten ALAT ja ASAT -arvot; seerumin

kreatiiniini) ja virtsakokeita (liuskatestit). Yleinen suositus on, että seurantakokeet tehtäisiin 14 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen vielä 2–3 kertaa 4 viikon välein. Jos löydökset ovat normaalit, seurantakokeita tulee tehdä 3 kuukauden välein. Jos uusia oireita ilmenee, kokeet on tehtävä heti. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Asacol 1 g -peräpuikkoja ei pidä käyttää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Mesalatsiinista johtuvan munuaistoksisuuden mahdollisuus täytyy ottaa huomioon, jos munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana.

Mesalatsiinin käytön yhteydessä on raportoitu nefrolitiaasia, mukaan lukien munuaiskiviä, jotka ovat 100-prosenttisesti mesalatsiinia. On suositeltavaa varmistaa riittävä nesteen saanti hoidon aikana.

Jos potilaalla on jokin keuhkosairaus, häntä täytyy seurata erityisen huolellisesti Asacol 1 g -peräpuikkojen käytön aikana. Tämä koskee etenkin astmaatikkoja.

Jos potilaalla on aiemmin ilmennyt haittavaikutuksia sulfasalatsiinia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä, lääkärin täytyy seurata hänen tilaansa tarkoin Asacol 1 g -hoidon alussa. Jos Asacol 1 g -peräpuikot aiheuttavat akuutteja intoleranssiongelmiä, kuten vatsan kouristuksia, akuuttia vatsakipua, kuumetta, voimakasta päänsärkyä tai ihottumaa, hoito on lopetettava heti.

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Jos potilas saa samanaikaisesti atsatiopriini-, 6-merkaptopuriini- tai tioguaaniihoitoa, on otettava huomioon, että atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin tai tioguaaniin myelosuppressiivinen vaikutus saattaa voimistua. On heikkoa näyttöä siitä, että mesalatsiini saattaa heikentää varfariinin antikoagulanttivaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Asacol 1 g -peräpuikkojen käytöstä raskaana oleville naisille. Tiedot pienestä määrästä raskauksia eivät kuitenkaan viittaa siihen, että mesalatsiini vaikuttaisi haitallisesti raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Toistaiseksi saatavilla ei myöskään ole muuta oleellista epidemiologista tietoa.

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

Mesalatsiinia on tutkittu eläinkokeissa suun kautta annettuna, eivätkä näiden kokeiden tulokset viittaa siihen, että mesalatsiinilla olisi suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen. Asacol 1 g -peräpuikkoja tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

N-asetyyli-5-aminosalisyylihappo ja vähemmässä määrin myös mesalatsiini erittyvät rintamaitoon. Imetyksenaikaisesta käytöstä on toistaiseksi vain vähän kokemusta.

Yliherkkyysoireiden, kuten ripulin, mahdollisuutta imeväisellä ei voida sulkea pois. Siksi Asacol 1 g -peräpuikkoja tulee käyttää imetyksen aikana vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi. Jos imeväisellä ilmenee ripulia, imetys täytyy lopettaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Asacol 1 g -peräpuikoilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa noin 3 prosentilla 248 osallistujasta esiintyi haittavaikutuksia mesalatsiinia 1 g sisältävien peräpuikkojen käytön aikana. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky (noin 0,8 prosentilla osallistujista) ja maha-suolikanavan haittavaikutukset (ummetus noin 0,8 prosentilla ja pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu kukin 0,4 prosentilla osallistujista).

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen mesalatsiinin käytön yhteydessä:

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys MedDRA-luokituksen mukaisesti		
	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)
Veri ja imukudos		Veriarvojen muutokset (aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia)	
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Perifeerinen neuropatia	
Sydän	Myokardiitti, perikardiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Allergiset ja fibroottiset keuhkoreaktiot (mukaan lukien hengenahdistus, yskä, bronkospasmi, alveoliitti, eosinofiilinen keuhkokuume, keuhkojen infilitraatit, pneumoniitti)	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ummetus	Akuutti haimatulehdus	
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaistoiminnan heikkeneminen, mm. akuutti ja krooninen interstitiaalinen nefriitti ja munuaisten vajaatoiminta	Nefrolitiaasi*
Iho ja ihonalainen kudos	Valoherkkyys	Hiustenlähtö	Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN).
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, nivelkipu	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysreaktiot, kuten allerginen eksanteema, lääkekuume, lupus erythematosus -oireyhtymä, pankoliitti	

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys MedDRA-luokituksen mukaisesti		
	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)
Maksa ja sappi		Maksan toimintakoearvojen muutokset (transaminaasiarvojen ja kolestaasiparametrien suureneminen), maksatulehdus, kolestaattinen maksatulehdus	
Sukupuolielimet ja rinnat		(Korjautuva) oligospermia	

* ks. lisätietoja kohdasta 4.4

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

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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 niukasti tietoja (esimerkiksi itsemurhayritys suurten oraalisten mesalatsiiniannosten yhteydessä), eivätkä ne viittaa munuais- eikä maksatoksisuuteen. Spesifistä vastalääkettä ei ole. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolistotulehdusten lääkkeet, ATC-koodi A07EC02

Vaikutusmekanismi

Tulehdusta lievittävän vaikutuksen mekanismia ei tunneta. *In vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että lipoksigenaasin estolla saattaa olla osuutta asiaan. Lääkkeen on myös osoitettu vaikuttavan suolen limakalvon prostaglandiinipitoisuuteen. Mesalatsiini (5-aminosalisyylihappo eli 5-ASA)

saattaa myös siepata reaktiivisia happiradikaaleja. Peräsuoleen annettava mesalatsiini vaikuttaa suolen luumeniin päästyään pääasiassa paikallisesti suolen limakalvoon ja limakalvon alaiseen kudokseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Mesalatsiinia 1 g sisältävien peräpuikkojen kliinistä tehoa ja turvallisuutta on arvioitu 3. vaiheen monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 403 potilasta, jotka sairastivat endoskooppisesti ja histologisesti varmistettua, lievää tai keskivaikeaa aktiivista haavaista peräsuolitulehdusta. Taudin aktiivisuusindeksi (DAI) oli lähtötilanteessa keskimäärin $6,2 \pm 1,5$ (vaihteluväli: 3–10). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko yksi mesalatsiinia 1 g:n sisältävä peräpuikko (1 g kerran vuorokaudessa) tai kolme 0,5 g mesalatsiinia sisältävää peräpuikkoa (0,5 g kolmesti vuorokaudessa) kuuden viikon ajan. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliininen remissio (DAI < 4) viimeisellä käynnillä tai osallistumisen muuten päättyessä. Viimeisessä tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä kliinisessä remissiossa oli 87,9 % niistä potilaista, jotka saivat lääkettä 1 g:n kerran vuorokaudessa, ja 90,7 % niistä potilaista, jotka saivat lääkettä 0,5 g kolmesti vuorokaudessa (ITT-analyysi: 1 g kerran vuorokaudessa -ryhmä: 84,0 %; 0,5 g 1 x 3 -ryhmä: 84,7 %). DAI-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli kummassakin hoitoryhmässä -4,7. Tutkimuksessa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä tietoa mesalatsiinista

Imeytyminen

Mesalatsiinia imeytyy eniten suolen proksimaalisilta alueilta ja vähiten sen distaalisilta alueilta.

Biotransformaatio

Mesalatsiini metaboloituu sekä presysteemisesti suolen limakalvolla että maksassa farmakologisesti inaktiiviseksi N-asetyyli-5-aminosalisyylilihapoksi (N-Ac-5-ASA). Asetylaatio ei ilmeisesti riipu potilaan asetylaatiofenotyypistä. Asetylaatiota tapahtuu myös jossakin määrin koolonin bakteerien vaikutuksesta. Mesalatsiini sitoutuu proteiineihin 43-prosenttisesti ja N-Ac-5-ASA 78-prosenttisesti.

Eliminaatio

Mesalatsiini ja sen metaboliitti N-Ac-5-ASA poistuvat elimistöstä ulosteen mukana (valtaosa), munuaisteitse (20–50 % antotavan, valmistemuodon ja mesalatsiinin vapautumistavan mukaan) sekä sapon kautta (pieni osa). Munuaisten kautta poistuu pääasiassa N-Ac-5-ASA:ta. Noin 1 % suun kautta otetusta mesalatsiinin kokonaisannoksesta erittyy rintamaitoon, lähinnä N-Ac-5-ASA:n muodossa.

Erityisesti mesalatsiinia 1 g sisältäviä peräpuikkoja koskevaa tietoa

Jakautuminen

Kun samankaltaista lääkevalmistetta (teknetiumilla leimattua mesalatsiinia 500 mg sisältävät peräpuikot) tutkittiin gammakuvauksen avulla, ruumiinlämmön vaikutuksesta sulanut peräpuikkomassa oli levinnyt laajimmilleen 2–3 tunnin kuluttua peräpuikon asettamisesta. Leviäminen rajoittui pääasiassa peräsuoleen sekä peräsuolen ja sigmasuolen raja-alueelle. Oletuksena on, että mesalatsiinia 1 g sisältävien peräpuikkojen vaikutus on hyvin samantapainen ja että ne soveltuvat siksi erityisen hyvin haavaisen peräsuolitulehduksen hoitoon.

Imeytyminen

Terveillä tutkittavilla paastotilassa yhden peräsuoleen asetetun 1 g:n mesalatsiiniperäpuikon kertaannoksen 1 g jälkeen 5-ASA:n keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli 192 ± 125 ng/ml (vaihteluväli 19–557 ng/ml), ja N-Ac-5-ASA-päämetaboliitin 402 ± 211 ng/ml (vaihteluväli 57–1070 ng/ml). 5-ASA:n huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kulunut aika oli $7,1 \pm 4,9$ h (vaihteluväli 0,3–24 h).

Eliminaatio

Terveillä tutkittavilla paastotilassa yhden peräsuoleen asetetun 1 g:n mesalatsiiniperäpuikon kertaannoksen (1 g jälkeen noin 14 % annetusta 5-ASA-annoksesta poistui virtsaan 48 tunnin kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mesalatsiinia koskevat prekliiniset tiedot eivät farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta (rotta) sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulosten perusteella viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Munuaistoksisuutta (munuaisnystyn nekroosi ja proksimaalisen kiemuratiehynen tai koko nefronin epiteelivaurio) on havaittu toistuvien annosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa annettiin suuria mesalatsiiniannoksia suun kautta. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovarasva

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaus (repäisy pakkaus): PVC/polyeteenikalvo
Pakkauskoot: 10, 20, 30, 60, 90
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
167 51 Bromma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37770

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.01.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.02.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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 administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

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

Pediatrik population

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

Administreringsätt

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 iaktas 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.

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 magkramper, akuta buksmärter, feber, svår huvudvärk och hudutslag, skall behandlingen omedelbart avbrytas.

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar, som 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 ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$)	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	
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*
Hud och subkutan vävnad	Fotosensitivitet	Alopeci	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.	

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)
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 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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 lipoxygenas 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.

Biotransformation

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 administreringsätt, 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).

Elimination

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

2 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
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37770

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.01.2021
Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.02.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi

