

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Asacol 500 mg peräpuikko

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi peräpuikko sisältää 500 mg mesalatsiinia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Peräpuikko.

Vaaleanruskea torpedonmallinen peräpuikko, jonka paino on noin 3 g, halkaisija noin 12 mm ja pituus noin 31 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Asacol-peräpuikko on tarkoitettu:
Proktiitin ja proktosigmoidiitin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Peräsuolen alueen aktiivisen tulehduksen hoitoon 1 peräpuikko 2–3 kertaa vuorokaudessa.
Estohoitoon peräpuikko kerran tai kahdesti vuorokaudessa liitettynä tarvittaessa oraaliseen hoitoon.

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

Kliinistä kokemusta lasten hoidosta ja näyttöä tehosta lasten lääkityksessä on vain vähän.

Antotapa

Peräsuoleen.

Peräpuikot on tarkoitettu annettavaksi peräsuoleen, eikä niitä saa niellä. Jos yksi tai useampi annos on unohtunut, seuraava annos tulee ottaa annosohjeen mukaan normaalisti.

Käyttöohjeet

Peräpuikko tulee työntää mahdollisimman syväälle peräsuoleen, ja ulostamista tulee välttää mahdollisimman kauan lääkkeen vaikutuksen turvaamiseksi.

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-peräpuikkoja ei pidä käyttää potilaille, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa.

Varovaisuutta tulee noudattaa niiden potilaiden hoidossa, joiden veren urea- tai proteiiniureapitoisuus on kohonnut. 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 yliherkkyysreaktiot

Mesalatsiinin aiheuttamia sydämen yliherkkyysreaktioita (myo- ja perikardiittia) on raportoitu harvoin Asacol-hoidon yhteydessä. Jos mesalatsiini on aiemmin aiheuttanut sydämen yliherkkyysreaktioita, 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-peräpuikkojen 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).

lääkkäät 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.

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 infektoita 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 lisäystä 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-peräpuikkoja 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 vähän kokemusta. Yliherkkyysoireita, kuten vastasyntyneen ripulia, ei voida poissulkea. Siksi Asacol-peräpuikkoja saa käyttää imetyksen aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Jos imetettävälle 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) Turvallisuusyhteenveto

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 vatsakramppeja, 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) Yhteenveto 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: yliherkkyysoireet, 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 kudus

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 virtsatiet

Hyvin harvinainen: munuaistoiminnan huononeminen (mm. akuutti ja krooninen interstitiaalinfriitti 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 tioguaaniinin, 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 lääkevalmisteiden epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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-peräpuikot sisältävät mesalatsiinia eli 5-aminosalisyylihappoa, joka vaikuttaa anti-inflammatorisesti mekanismilla, jota ei ole täysin selvitetty. Mesalatsiini estää liuskatumaisten valkosolujen migraatiota ja solujen lipo-oksigenaasia pitoisuuksilla, jotka saavutetaan peräsuolella hoidon aikana. Tällöin suolen seinämän makrofageissa tapahtuva proinflammatoristen leukotrienien (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-riippuvaisia signaaliereittejä. Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvästä paksusuolisyöpäriskistä tehtyjen väestötutkimusten meta-analyyysien kliininen tieto mesalatsiinin riski-hyötyosuudesta on kuitenkin epä johdonmukainen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Yhden Asacol 500 mg peräpuikkokerta-annoksen jälkeen mesalatsiinin keskimääräinen C_{max} oli 211 ng/ml ja t_{max} oli 2,0 tuntia ja N-asetyylimosalatsiinin C_{max} oli 443 ng/ml ja t_{max} oli 3,0 tuntia terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

N-asetyylimesalatsiini poistuu pääosin virtsan mukana. Mesalatsiinin puoliintumisaika oli 4,97 tuntia ja sen päämetaboliitin, N-asetyylimesalatsiinin, puoliintumisaika oli 8,32 tuntia terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovarasva.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

60 peräpuikkoa PVC/PE-laminaattimuottipakkauksessa.

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)

11562

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 5.9.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.04.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Asacol 500 mg suppositorier

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett suppositorium innehåller 500 mg mesalazin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suppositorium.

Ljusbrunt, torpedformat suppositorium som väger cirka 3 g och har en diameter på cirka 12 mm och en längd på cirka 31 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Asacol suppositorium är avsett för:
Behandling av proktit och proktosigmoidit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Behandling av aktiv inflammation i ändtarmen: 1 suppositorium 2-3 gånger dagligen.
Profylaxbehandling: 1 suppositorium en eller två gånger dagligen tillsammans med oral behandling vid behov.

Äldre personer

Den normala dosen kan användas såvida patienten inte har svårt nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4). Inga studier på äldre har genomförts.

Pediatrisk population

Det finns endast begränsad klinisk erfarenhet och bevis för effekt vid behandling av barn.

Administreringsätt

Rektal användning.

Suppositorier är för rektal användning och får inte sväljas. Om en eller flera doser har missats ska nästa dos tas som vanligt enligt doseringsanvisningarna.

Instruktioner för användning

Suppositoriet ska föras in så långt som möjligt i ändtarmen. Tarmtömning ska undvikas så länge som möjligt för att säkerställa läkemedlets effekt.

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 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Njurfunktionsnedsättning

Asacol suppositorier ska inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förhöjda nivåer av urea eller proteinurea i blodet. Mesalazininducerad nefrotoxicitet bör misstänkas hos patienter vars njurfunktion försämras under behandlingen.

Det rekommenderas att njurfunktionen undersöks hos alla patienter innan behandlingen med Asacol påbörjas och årligen under behandlingen med Asacol. Med hjälp av korta uppföljningsintervall i början av Asacol-behandlingen kan eventuell sällsynt akut allergisk njurfunktionsnedsättning upptäckas. Behandling med Asacol ska avbrytas omedelbart om en försämring av njurfunktionen är uppenbar och patienten ska omedelbart uppsöka läkare.

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 andra 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, hematom, purpura, anemi, ihållande feber eller halsont). Patienten ska omedelbart uppsöka läkare.

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

Mesalazininducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myo- och perikardit) har i sällsynta fall rapporterats med Asacol. Om mesalazin tidigare har orsakat hjärtöverkänslighetsreaktioner får behandling med Asacol inte återinsättas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare myo- eller perikardit med allergisk bakgrund oavsett ursprung.

Lungsjukdom

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

Överkänslighet mot sulfasalazin

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

Mag- eller duodenalsår

Behandling av patienter med mag- eller duodenalsår ska påbörjas med försiktighet.

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 personer

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

Pediatrik population

Erfarenhet och studiedata avseende behandling av barn är begränsade.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Det finns knappa bevis på att mesalazin eventuellt kan minska warfarins antikoagulatoriska effekt.

Om patienten samtidigt får behandling med azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin ska det beaktas att effekten av dessa läkemedel på benmärgens funktion kan förstärkas. Livshotande infektioner kan uppstå. Patienter ska övervakas noggrant för tecken på infektion och myelosuppression.

Hematologiska parametrar, särskilt leukocyt- och lymfocytvärden, ska uppföljas regelbundet (veckovis), särskilt vid initiering av kombinationsbehandling med dessa läkemedel (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) gravida kvinnor som exponerades för mesalazin indikerar emellertid inte några biverkningar orsakade av mesalazin under graviditeten eller på fostret/det nyfödda barnet. Vissa studier har dock visat en ökning av andelen barn födda för tidigt och minskade födelsevikter hos de barn vars mödrar behandlades med mesalazin under graviditeten.

Hittills finns inte heller andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga.

I ett enstaka fall efter långtidsbehandling med en hög mesalazindos (2-4 g peroralt) under graviditeten, konstaterades nedsatt njurfunktion 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 suppositorier ska ges till gravida kvinnor endast då de eventuella fördelarna med behandlingen överväger de eventuella riskerna.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyra och till en mindre grad även mesalazin utsöndras i bröstmjolk. Den kliniska signifikansen av detta har inte bedömts. Hittills finns endast lite erfarenhet från ammande kvinnor tillgängliga. Överkänslighetsreaktioner, såsom diarré hos det nyfödda barnet, kan inte uteslutas. Asacol suppositorier ska därför användas under amning endast då de eventuella fördelarna med behandlingen överväger de eventuella riskerna. Om det ammade 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.

Om det tidigare har förekommit överkänslighet mot sulfasalazin hos patienten, ska behandlingen omedelbart avbrytas, om det uppstår akuta symtom på intolerans, 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 rapporteringar och litteratur.

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

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

Immunsystemet

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

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: huvudvärk, yrsel.

Mycket sällsynta: perifer neuropati.

Hjärtat

Sällsynta: myokardit, perikardit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: allergiska och fibrotiska lungreaktioner (inkluderande dyspné, hosta, bronkialspasm, 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: onormala leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser och gallstasvärden), hepatit, kolestatisk hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: fotosensitivitet*

*se avsnitt c)

Mycket sällsynta: alopeci.

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket sällsynta: myalgi, artralgi.

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta: försämring av njurfunktionen (bl.a. akut och kronisk interstitiell nefrit och nedsatt njurfunktion).

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 förknippad med ökning av C-reaktivt protein och/eller försämring av sjukdomssymtomen.

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

En del av ovan nämnda biverkningar har förmodligen samband med underliggande inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) i stället för Asacol-läkemedelsbehandling. Detta gäller särskilt biverkningar relaterade till magtarmkanalen.

För att undvika bloddykrasi som ett resultat av bennäringsdepression ska patienter uppföljas noggrant (se avsnitt 4.4).

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

Fotosensitivitet

Allvarligare 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 få rapporter gällande överdosering (t.ex. hög oral dos mesalazin för självmordsändamål), vilket inte indikerar någon njur- eller levertoxicitet. Det finns inga specifika antidoter och behandlingen är symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer, ATC-kod: A07EC02.

Verkningsmekanism

Asacol suppositorier innehåller mesalazin dvs. 5-aminosalicylsyra som har en antiinflammatorisk effekt genom mekanismer som ännu inte är helt klarlagda. Mesalazin hämmar migration av polymorfkärniga leukocyter och cellernas lipoxygenas vid koncentrationer som uppnås i ändtarmen under behandlingen. Produktionen av proinflammatoriska leukotriener (LTB₄ och 5-HETE) i tarmväggens makrofager hämmas därmed.

Farmakodynamisk effekt

I laborieförhållanden hämmar mesalazin även 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 också nyligen visats att mesalazin aktiverar PPAR- γ -kärnreceptorerna som har en roll i tarmens inflammatoriska reaktioner. Mesalazin är också en antioxidant; den har visats minska bildningen av reaktiva syreprodukter och fånga upp fria radikaler.

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

De effekter som observerats av mesalazin i experimentella modeller och ifrån patientbiopsier stödjer att mesalazin förebygger kolitassocierad CRC genom nedreglering av både inflammationsberoende och icke-inflammationsberoende signalvägar. Data från metaanalyser med populationer ger emellertid en inkonsekvent klinisk information kring risk-nyttan av mesalazin i karcinogenesen för ulcerös kolit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Efter en engångsdos av Asacol 500 mg suppositorier hos friska frivilliga var medelvärdet av C_{max} 211 ng/ml och T_{max} 2,0 timmar för mesalazin och C_{max} 443 ng/ml och T_{max} 3,0 timmar för N-acetylmisalazin.

Distribution

Cirka 43 % mesalazin och cirka 78 % N-acetylmسالazin är bundet till plasmaproteiner. Låga koncentrationer av mesalazin och N-acetylmسالazin har upptäckts i bröstmjölk hos människa. Den kliniska signifikansen av detta har inte fastställts.

Metabolism

Mسالazin metaboliseras via acetylering till N-acetylmسالazin både av tarmslimhinnan och levern.

Eliminering

Mسالazin elimineras huvudsakligen via urin. Halveringstiden för mesalazin var 4,97 timmar och för dess huvudmetabolit, N-acetylmسالazin var halveringstiden 8,32 timmar hos friska frivilliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

60 suppositorier i en form av PVC/PE-laminat.

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

11562

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.9.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 23.6.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.04.2023