

1. LEGEMIDLETS NAVN

Asacol 1 g stikkpiller

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver stikkpille inneholder 1 g mesalazin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Stikkpille

Lys beige, torpedoformede stikkpiller, 33 x 11 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av akutt mild til moderat ulcerøs kolitt som er begrenset til rektum (ulcerøs proktitt).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre

Én Asacol 1 g stikkpille én gang per dag (tilsvarende 1 g mesalazin daglig) innføres i endetarmen.

Pediatrisk populasjon

Det er liten erfaring og bare begrenset dokumentasjon knyttet til effekt hos barn.

Administrasjonsmåte

Kun til rektal bruk.

Asacol 1 g stikkpiller skal fortrinnsvis administreres ved sengetid.

Behandling med Asacol 1 g stikkpiller skal administreres regelmessig og konsekvent for å oppnå ønsket effekt.

Behandlingsvarighet

Behandlingsvarigheten bestemmes av lege.

4.3 Kontraindikasjoner

Asacol 1 g stikkpiller er kontraindisert hos pasienter med:

- kjent overfølsomhet overfor salisylater eller overfor hjelpestoffet listet opp i pkt. 6.1
- alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blodprøver (differensiantelling i blod, leverfunksjonsparametre, f.eks. ALAT eller ASAT, serumkreatinin) og urinstatus (urinsticks) bør utføres før og i løpet av behandlingen etter vurdering av behandlende lege. Det anbefales som en veiledning å utføre oppfølgingstester 14 dager etter påbegynt behandling, deretter ytterligere 2–3 tester med 4 ukers intervall.

Dersom prøvesvarene er normale, bør oppfølgingstester utføres hver tredje måned. Dersom det oppstår nye symptomer, må disse testene tas umiddelbart. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Asacol 1 g stikkpiller skal ikke brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Mesalazinindusert nefrotoksisitet bør vurderes dersom nyrefunksjonen forverres i løpet av behandlingen.

Det er rapportert om tilfeller av nyresten ved bruk av mesalazin, inkludert stener som består av 100 % mesalazin. Det anbefales å sørge for tilstrekkelig væskeinntak under behandlingen.

Pasienter med lungesykdom, spesielt astma, bør overvåkes svært nøye under behandling med Asacol 1 g stikkpiller.

Pasienter som tidligere har hatt bivirkninger ved bruk av preparater som inneholder sulfasalazin, skal holdes under nøye medisinsk overvåkning ved oppstart av behandling med Asacol 1 g stikkpiller. Dersom Asacol 1 g stikkpiller forårsaker akutte symptomer på intoleranse slik som magekramper, akutte magesmerter, feber, kraftig hodepine og utslett, bør behandlingen seponeres umiddelbart.

Mesalazin kan gi rødbrun misfarging av urinen etter kontakt med blekemidler inneholdende natriumhypokloritt (f.eks. i toalett vasket med blekemidler som inneholder natriumhypokloritt).

Alvorlige kutane bivirkninger

I forbindelse med mesalazin-behandling er det rapportert alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

Behandling med mesalazin bør avbrytes ved første tegn på og symptomer i form av alvorlige hudreaksjoner slik som utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er blitt utført. Hos pasienter som får samtidig behandling med azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin, bør mulig økning i myelosuppressive effekter av azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin tas i betraktning. Det finnes noe evidens for at mesalazin kan redusere den antikoagulerende effekten av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruken av Asacol 1 g stikkpiller hos gravide kvinner. Data fra et begrenset antall eksponerte svangerskap indikerer imidlertid ingen bivirkninger av mesalazin på svangerskapet eller på fosterets/det nyfødte barnets helse. Per i dag foreligger det ingen andre relevante epidemiologiske data.

I ett enkelt tilfelle ble det rapportert om nyresvikt hos et nyfødt barn etter langvarig bruk av en høy dose mesalazin (2–4 g, oral administrering) under graviditeten.

Dyrestudier med oral mesalazin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på svangerskap, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Asacol 1 g stikkpiller bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen.

Amming

N-acetyl-5-aminosalisylsyre, og i mindre grad mesalazin, skilles ut i morsmelk. Det foreligger per i dag bare begrenset erfaring fra amming.

Overfølsomhetsreaksjoner som diaré hos barnet, kan ikke utelukkes. Asacol 1 g stikkpiller bør derfor bare brukes under amming hvis den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen. Dersom barnet utvikler diaré, bør ammingen avsluttes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Asacol 1 g stikkpiller har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med 248 deltakere opplevde ca. 3 % bivirkninger under bruk av mesalazin 1 g stikkpiller. De vanligst rapporterte bivirkningene var hodepine hos ca. 0,8 % og gastrointestinale bivirkninger (0,8 % opplevde forstoppelse og 0,4 % opplevde kvalme, oppkast og magesmerter).

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av mesalazin:

Organklasser	Frekvens i henhold til MedDRA frekvenskonvensjon		
	Sjeldne (≥ 1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Endret blodbilde (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni)	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Perifer nevropati	
Hjertesykdommer	Myokarditt, perikarditt		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (inkludert dyspné, hoste, bronkospasme, alveolitt, pulmonær eosinofili, lungeinfiltrasjon, pneumonitt)	
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, diaré, flatulens, kvalme, oppkast, forstoppelse	Akutt pankreatitt	
Sykdommer i nyre og urinveier		Nedsatt nyrefunksjon, inkludert akutt og kronisk interstitiell nefritt og nyreinsuffisiens	Nyresten*
Hud- og underhudssykdommer	Fotosensitivitet	Alopesi	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens- Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN).
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, artralgi	
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhetsreaksjoner slik som allergisk eksantem, legemiddelindusert feber, lupus erythematosus- syndrom, pankolitt	

Organklasser	Frekvens i henhold til MedDRA frekvenskonvensjon		
	Sjeldne (≥ 1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)
Sykdommer i lever og galleveier		Endrede leverfunksjonsverdier (økte nivåer av transaminaser og parametre for kolestase), hepatitt, kolestatisk hepatitt	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Oligospermi (reversibel)	

* Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon.

I forbindelse med mesalazin-behandling er det rapportert alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se avsnitt 4.4).

Fotosensitivitet

Det er rapportert om mer alvorlige bivirkninger hos pasienter med eksisterende hudtilstander slik som atopisk dermatitt og atopisk eksem.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger noen sjeldne rapporter om overdose (f.eks. selvmordsforsøk med høye doser oral mesalazin), som ikke indikerer nefro- eller levertoksisitet. Det finnes ingen spesifikk antidot, og behandlingen skal være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske midler ved tarmlidelser, ATC-kode: A07EC02

Virkningsmekanisme

Mekanismen bak den antiinflammatoriske effekten er ikke kjent. Resultater fra *in vitro*-studier indikerer at hemming av lipoksygenase kan ha betydning. Effekter på prostaglandinkonsentrasjon i tarmmukosa er også påvist. Mesalazin (5-aminosalisylsyre/5-ASA) kan også virke ved å fjerne frie radikaler fra reaktive oksygenforbindelser. Rektalt administrert mesalazin har i stor grad lokale effekter på tarmmukosa og submukosa i den intestinale lumen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet av mesalazin 1 g stikkpiller ble undersøkt i en multisenter fase III-studie som omfattet 403 pasienter med endoskopisk og histologisk bekreftet mild til moderat aktiv ulcerøs proktitt. Gjennomsnittlig sykdomsaktivitetsindeks (disease activity index, DAI) var ved baseline $6,2 \pm 1,5$ (område: 3–10). Pasienter ble randomisert til behandling med én mesalazin 1 g stikkpille (1 g OD-gruppe) eller 3 stikkpiller som inneholdt 0,5 g mesalazin (0,5 g TID-gruppe), daglig i 6 uker. Den

primære effektvariabelen var klinisk remisjon definert som DAI < 4 ved siste besøk eller seponering. Ved siste per protokoll-analyse var 87,9 % av pasientene i 1 g OD-gruppen og 90,7 % av pasientene i 0,5 g TID-gruppen i kliniske remisjon (Intention-to-treat-analyse: 1 g OD-gruppe: 84,0 %; 0,5 g TID-gruppe: 84,7 %). Gjennomsnittlig forandring i DAI fra baseline var -4,7 i begge behandlingsgruppene. Det oppstod ingen alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle betraktninger vedrørende mesalazin

Absorpsjon

Absorpsjonen av mesalazin er høyest i de proksimale delene av tarmkanalen og lavest i de distale delene.

Biotransformasjon

Mesalazin metaboliseres både presystemisk av tarmmukosa og i leveren til den farmakologisk inaktive metabolitten N-acetyl-5-aminosalisylsyre (N-Ac-5-ASA). Acetyleringen synes å være uavhengig av pasientens acetylator-fenotype. Noe acetylering skjer også ved bakteriell aktivitet i colon. Proteinbindingsgraden for mesalazin og N-Ac-5-ASA er henholdsvis 43 % og 78 %.

Eliminasjon

Mesalazin og dets metabolitt N-Ac-5-ASA utskilles via feces (størst andel), nyrer (varierer mellom 20–50 % avhengig av henholdsvis administrasjonsmåte, legemiddelform og hvordan mesalazin frigis) og galle (minst andel). Utskilling via nyrene skjer hovedsakelig i form av N-Ac-5-ASA. Omtrent 1 % av total oralt administrert mesalazin-dose utskilles i morsmelk, hovedsakelig som N-Ac-5-ASA.

Spesielt for mesalazin 1 g stikkpiller

Distribusjon

I scintigrafiske studier med et tilsvarende legemiddel, viste technetium-merket mesalazin 500 mg stikkpiller en maksimal spredning av stikkpilleren, som hadde smeltet på grunn av kroppstemperaturen, etter 2–3 timer. Spredningen var avgrenset primært til rektum og rektosigmoidovergangen. Det er antatt at mesalazin 1 g stikkpiller virker på en veldig lik måte og derfor er spesielt godt egnet for behandling av proktitt (ulcerøs kolitt i rektum).

Absorpsjon

Hos friske personer i fastende tilstand var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av 5-ASA etter en enkelt rektaldose med 1 g mesalazin stikkpille 192 ± 125 ng/ml (område: 19-557 ng/ml), mens gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon av hovedmetabolitten N-Ac-5-ASA var 402 ± 211 ng/ml (område: 57-1070 ng/ml). Tiden for å nå maksimal plasmakonsentrasjon for 5-ASA var $7,1 \pm 4,9$ timer (område: 0,3-24 timer).

Eliminasjon

Etter en enkelt rektaldose med 1 g mesalazin stikkpiller til friske personer i fastende tilstand, ble ca. 14 % av administrert 5-ASA dose gjenfunnet i urinen i løpet av 48 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data på mesalazin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogenitet (rotte) eller reproduksjonstoksisitet.

Nyretoksisitet (renal papillær nekrose og epitelskade i proksimale nyretubuli eller i hele nefronet) er observert i toksisitetsstudier ved gjentatte, store orale doser med mesalazin. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hardfett

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Emballasje (strip): PVC/polyetylenfilm

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 60, 90

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
167 51 Bromma
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13255

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. desember 2020

Dato for siste fornyelse: DD. måned ÅÅÅÅ

10. OPPDATERINGSDATO

01.11.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:
www.legemiddelverket.no