

1. LEGEMIDLETS NAVN

Asacol 1 g rektalvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver pose inneholder: mesalazin 1 g per 100 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Rektalvæske, suspensjon

Brunaktig suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Asacol er indisert hos voksne for:
Ulcerøs proktosigmoiditt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Et klyster à 100 ml rektalvæske gis hver kveld før sengetid. Dosen bør beholdes i tarmen i 8 timer. Behandlingens varighet er vanligvis 3 – 6 uker, men avhenger av symptomer og sigmoidoskopiske funn.

Eldre personer

Den normale dosen for voksne kan brukes med mindre lever- eller nyrefunksjon er alvorlig nedsatt (se pkt. 4.3 og 4.4). Det er ikke utført studier hos eldre personer.

Pediatrisk populasjon

Det er liten erfaring og bare begrenset dokumentasjon for effekt på barn.

Administrasjonsmåte: Rektal

Rektalvæskern er til rektal bruk og må ikke svelges. Hvis en eller flere doser ikke er blitt tatt, skal den neste dosen tas til vanlig tid.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor det aktive virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Kjent overfølsomhet for salisylater.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Urinstatus (dip-stick) bør fastslås både før og under behandling, etter vurdering av behandlende lege. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med økt serumkreatinin eller proteinuri. Muligheten for mesalazin-indusert nefrotoksisitet bør undersøkes hos pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandlingen.

Det anbefales at nyrefunksjonen til alle pasienter undersøkes før initiering av Asacol-behandling og at dette gjentas regelmessig under behandlingen. Som retningslinje anbefales oppfølgingstester 14 dager etter påbegynt behandling, og deretter hver 4. uke de etterfølgende 12 ukene. Korte monitoreringsintervaller tidlig etter initiering av Asacol-behandling vil gjøre det mulig å oppdage sjelde, akutte nyrereaksjoner. I fravær av en akutt nyrereaksjon kan monitoreringsintervallet utvides til hver 3. måned og deretter årlig etter 5 års behandling. Hvis ytterligere laboratorie- eller kliniske tegn på nedsatt nyrefunksjon forekommer, skal disse testene utføres umiddelbart. Behandling med Asacol skal seponeres umiddelbart hvis det er tegn på nedsatt nyrefunksjon, og pasienter skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp.

Nyrestein

Det er rapportert om tilfeller av nyrestein ved bruk av mesalazin, inkludert steiner som består av 100 % mesalazin. Det anbefales å sikre tilstrekkelig væskeinntak under behandlingen.

Misfarging av urinen

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.

Bloddyskresi

Alvorlig bloddyskresi er rapportert svært sjeldent. Asacol-behandling skal seponeres umiddelbart hvis det er mistanke eller bevis på bloddyskresi (tegn som uforklarlig blødning, blåmerker, purpura, anemi, vedvarende feber eller sår hals), og pasienter skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Det anbefales at blodprøver (differensialtelling) utføres forut for og under behandling med Asacol i henhold til leges vurdering. Generelt anbefales det at oppfølgingstester utføres 14 dager etter behandlingsstart og deretter ytterligere to til tre tester med 4-ukers intervaller. Hvis funnene er normale bør oppfølgingstester utføres hver 3. måned. Ved forekomst av ytterligere symptomer bør disse testene utføres umiddelbart.

Nedsatt leverfunksjon

Økte leverenzymnivåer er rapportert hos pasienter som bruker mesalazin-inneholdende preparater. Forsiktighet anbefales hvis Asacol administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det anbefales at blodprøver (leverfunksjonsparametre som f.eks. ALAT eller ASAT) utføres forut for og under behandling med Asacol i henhold til leges vurdering. Generelt anbefales det at oppfølgingstester utføres 14 dager etter behandlingsstart og deretter ytterligere to til tre tester med 4-ukers intervaller. Hvis funnene er normale bør oppfølgingstester utføres hver 3. måned. Ved forekomst av ytterligere symptomer bør disse testene utføres umiddelbart.

Kardiale overfølsomhetsreaksjoner

Mesalazin-induserte kardiale overfølsomhetsreaksjoner (myo- og perikarditt) er i sjeldne tilfeller rapportert med Asacol. Hvis det foreligger mistanke om mesalazin-induserte

overfølsomhetsreaksjoner, må Asacol ikke introduseres på nytt. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har utviklet myo- eller perikarditt grunnet overfølsomhetsreaksjoner uavhengig av årsak.

Pulmonær sykdom

Pasienter med pulmonær sykdom, spesielt astma, bør følges opp nøye under behandling med Asacol.

Bivirkninger ved bruk av sulfasalazin

Pasienter som har opplevd bivirkninger ved sulfasalazin-behandling, bør være under nøye medisinsk overvåkning. Behandlingen må seponeres umiddelbart dersom akutte symptomer på intoleranse forekommer som f.eks. magekramper, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett.

Sår i ventrikel eller duodenum

Ved tilfeller av eksisterende sår i ventrikel eller duodenum skal forsiktighet utvises ved behandlingsstart basert på teoretisk grunnlag.

Eldre personer

Bruk hos eldre personer bør håndteres med forsiktighet, og preparatet bør kun forskrives til pasienter som har en normal eller ikke alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Det er liten erfaring og bare begrenset dokumentasjon for effekt på barn.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 0,1 g benzoatsalt i hver doseenhed. Dette tilsvarer 0,1 g/100 ml. Benzoatsalt kan forårsake lokal irritasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt gjennomført.

Det er mulig at mesalazin reduserer den antikoagulerende effekten av warfarin.

Hos pasienter som samtidig behandles med azatioprin, eller 6-merkaptopurin eller tioguanin, bør det tas hensyn til en mulig økning i myelosuppressive effekter av azatioprin, eller 6-merkaptopurin eller tioguanin. En livstruende infeksjon kan oppstå som følge av dette. Pasientene bør observeres nøye for symptomer på infeksjon og myelosuppresjon. Blodprøver (spesielt differensialtelling av leukocytter, trombocytter og lymfocytter) bør utføres regelmessig (ukentlig) og da særlig ved initiering av et slikt kombinasjonsregime (se pkt. 4.4). Hvis de hvite blodcellene er stabile etter 1 måned, vil det være tilstrekkelig med testing hver 4.uke i de etterfølgende 12 ukene etterfulgt av monitorering hver 3.måned.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen adekvate data på bruk av Asacol hos gravide kvinner. Data på et begrenset antall (627) eksponerte gravide indikerer likevel ingen bivirkninger av mesalazin hos den gravide eller hos fosteret/det nyfødte barnet. Det er per i dag ingen tilgjengelige relevante epidemiologisk data.

I et enkelt tilfelle, etter langtidsbruk av høye doser av mesalazin (2-4 g, peroralt) under graviditet, ble det rapportert nyresvikt hos en nyfødt.

Dyrestudier på peroral mesalazin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller utvikling etter fødsel.

Asacol bør bare benyttes under graviditet dersom den mulige fordelen oppveier den mulige risikoen.

Amming

N-acetyl-5-aminosalisylsyre og i mindre grad mesalazin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er per i dag bare begrenset erfaring hos kvinner som ammer. Overfølsomhetsreaksjoner, f. eks. diaré hos spedbarn, kan ikke utelukkes. Asacol bør derfor bare benyttes under amming dersom den mulige fordelene oppveier den mulige risiko. Hvis spedbarnet utvikler diaré, bør ammingen avbrytes.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Asacol har ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den kliniske studiedatabasen omfatter 146 pasienter behandlet med Asacol 2 g og 4 g rektalvæske. Mesalazin-dosene var i doseområdet 2 g daglig til 4 g daglig, og behandlingsvarigheten varierte mellom tre uker og 12 måneder.

Organspesifikke bivirkninger som påvirker hjertet, lungene, leveren, nyrene, pankreas, huden og subkutant vev er rapportert i forbindelse med både peroral eller kombinert peroral og rektal mesalazin administrering. Flesteparten av disse bivirkningene har ikke blitt rapportert ved Asacol 4 g rektalvæske monoterapi, men er observert ved peroral behandling med mesalazin. Det kan imidlertid ikke utelukkes at disse hendelsene også kan forekomme ved bruk av rektal mesalazin monoterapi.

Behandlingen må seponeres umiddelbart ved forekomst av akutte symptomer på intoleranse som f.eks. magekramper, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett.

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 pkt. 4.4).

b) Tabulert sammendrag over bivirkninger

Relevante bivirkninger som er rapportert fra to dobbeltblinde studier samt informasjon fra spontanrapporter, litteratur og EU Core Safety Profilen til mesalazin datert 7.april 2011, er listet nedenfor. Frekvensen til noen av bivirkningene kan ikke anslås nøyaktig på grunn av begrenset informasjon i rapportene.

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$, svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatisk organer

Svært sjeldne: Endrede blodverdier (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni).

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Overfølsomhetsreaksjoner som for eksempel allergisk eksantem, legemiddelfeber, lupus erythematosus syndrom, pankolitt.

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: Hodepine, svimmelhet.

Svært sjeldne: Perifer neuropati.

Hjertesykdommer

Sjeldne: Myokarditt, perikarditt.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (inkludert dyspne, hoste, bronkospasme, alveolitt, pulmonær eosinofili, lungeinfiltrasjon, pneumonitt).

Ikke kjent: Pleuritt.

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne: Magesmerte, diaré, luftplager, kvalme, oppkast.

Svært sjeldne: Akutt pankreatitt.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: Endringer i leverfunksjonsparametere (økning i transaminaser og kolestase-parametere), hepatitt, kolestatisk hepatitt.

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Lysoverfølsomhet*
*se pkt. c).

Svært sjeldne: Alopecia.

Ikke kjent: Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært sjeldne: Artralgi, myalgi.

Sykdommer i nyre og urinveier:

Svært sjeldne: Svekket nyrefunksjon inkludert akutt og kronisk interstitiell nefritt og nyresvikt.

Ikke kjent: Nyrestein**

**se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: Oligospermi (reversibel).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: Brystsmerte.

Ikke kjent: Lokal reaksjon, intoleranse mot mesalazin med økt C-reaktivt protein og/eller symptomer som diaré og feber som etterligner den underliggende sykdommen.

c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Et ukjent antall av de ovennevnte bivirkningene er sannsynligvis forbundet med den underliggende kronisk inflammatoriske tarmsykdommen og ikke nødvendigvis relatert til Asacol/mesalazin-preparatet. Dette gjelder spesielt for de gastrointestinale bivirkningene.

For å unngå dyskrasi som følge av utvikling av benmargsdepresjon skal pasientene monitoreres nøye (se pkt. 4.4).

Ved samtidig administrering av mesalazin og immunsuppressive legemidler som f.eks. azatioprin, 6-MP eller tioguanin kan livstruende infeksjoner forekomme (se pkt. 4.5).

Lysoverfølsomhet

Mer alvorlige reaksjoner er rapportert hos pasienter med eksisterende hudtilstander slik som atopisk dermatitt og atopisk eksem.

d) Pediatrisk populasjon

Det er kun begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved bruk av Asacol rektalvæske i den pediatrike populasjonen. Det forventes at målorganene for mulige bivirkninger i den pediatrike populasjonen vil være den samme som for voksne (hjertet, lungene, lever, nyrene, pankreas, huden og subkutan vev).

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 begrenset med data om overdosering (for eksempel selvmordforsøk ved høye perorale doser av mesalazin), men det er ikke sett tegn på nyre eller levertoksisitet. Det finnes ingen spesifikk antidot og behandlingen er symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antinflammatorisk middel ved tarmlidelser, ATC-kode: A07E C02

Virkningsmekanisme

Asacol inneholder mesalazin, også kjent som 5-aminosalicylsyre, som har en antiinflammatorisk effekt via en ikke fullstendig klarlagt mekanisme. Det er vist at mesalazin hemmer LTB₄-stimulert migrering av intestinale makrofager og kan dermed redusere intestinal inflammasjon ved å hindre migrasjon av makrofager til betente områder. Produksjonen av proinflammatoriske leukotriener (LTB₄ og 5-HETE) i makrofagene i tarmveggen blir derfor hemmet. Det har blitt vist at mesalazin aktiverer PPAR- γ reseptorer som motvirker nukleær aktivering av inflammatorisk respons i tarmen.

Farmakodynamiske effekter

Mesalazin har i forsøk hemmet cyklooksygenase, og dermed frigjøringen av tromboksan B₂ og prostaglandin E₂, men den kliniske signifikansen av denne effekten er fortsatt uklar. Mesalazin hemmer dannelsen av plateaktiverende faktor (PAF).

Mesalazin er også en antioksidant som er vist å redusere dannelsen av reaktive oksygenprodukter samt å fange frie radikaler.

Usikre epidemiologiske data indikerer at langvarig vedlikeholdsbehandling med mesalazin kan redusere risikoen for coloncancer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Mild til moderat akutt ulcerøs proktitt og proktosigmoiditt

Syv kontrollerte kliniske studier med behandlingsperioder som varierte mellom 2 og 6 uker, viste at topikalt administrert mesalazin er sikkert og effektivt. Det totale antall pasienter var 529, hvorav 271 fikk mesalazin rektalvæske, mens 151 fikk et sammenlignbart legemiddel eller kombinert peroral/rektal behandling og 107 fikk placebo.

Vedlikeholdsbehandling av inaktiv ulcerøs kolitt

I en kontrollert studie ble peroral/rektal behandling sammenlignet med peroral behandling alene for å opprettholde klinisk remisjon hos 72 pasienter. Tilbakefallsprosenten ved 12 måneder var 39 % for kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med 69 % for den perorale behandlingen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det er kun en liten andel av mesalazin-innholdet i rektalvæsken som absorberes og følgelig blir tilgjengelig for den systemiske sirkulasjonen. Virkningsmekanismen for mesalazin er lokal i stedet for systemisk. Selv om farmakokinetikken til Asacol 1 g 100 ml rektalvæske ikke er fastslått, er slike data fastslått for høyere styrker. Etter administrasjon av en enkelt dose mesalazin 4 g 100 ml rektalvæske til friske frivillige, var gjennomsnittlig C_{max} og T_{max} hhv. 874 ng/ml og 1,5 timer for mesalazin og 1700 ng/ml og 4,3 timer for N-acetyl mesalazin. Ca. 43 % av absorbert mesalazin og ca. 78 % av N-acetyl mesalazin er bundet til plasmaproteiner.

Distribusjon

Lave konsentrasjoner av mesalazin og N-acetyl mesalazin er observert i morsmelk hos kvinner. Klinisk signifikans for dette funnet er ikke fastslått.

Biotransformasjon

Mesalazin metaboliseres både i intestinal mukosa og i leveren til den inaktive metabolitten N-acetyl mesalazin.

Eliminasjon

Mesalazin elimineres hovedsakelig via urin og fæces enten i uforandret form eller som N-acetylmetabolitt. Den biologiske halveringstiden for mesalazin og hovedmetabolitten N-acetyl mesalazin er rapportert å være henholdsvis 5,0 timer og 7,5 timer etter bruk av Asacol 4 g 100 ml rektalvæske hos friske frivillige.

Linearitet/ikke-linearitet

Ingen spesifikke studier er utført.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ingen spesifikke studier er utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av enkel dose toksisitet, reproduksjonstoksitet, gentoksitet, karsinogenitet og lokal toleranse.

Hos rotte ble det ved gjentatte, høye perorale doser (1 mg/kg/dag) sett toksiske effekter i nyrer (renal papilær nekrose og epitelskade i proksimal tubuli eller i hele nefronet) og mage/tarm kanalen. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke klarlagt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Xantangummi
Natriummetabisulfitt
Natriumbenzoat
Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml i en hvit plastflaske med forseglet propp. Pakningen inneholder en applikator.

Pakningsstørrelse: 7 x 100 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før bruk bør pakningen varmes i vannbad til ca. 37 °C. Flasken rystes kraftig før bruk slik at suspensjonen blandes godt. Ta deretter av flaskens vanlige kork og skru applikatoren godt fast på flaskemunningen. Applikatoren kan smøres med vaselin for å underlette innføringen. Deretter bør pasienten legge seg i sideleie og føre applikatoren forsiktig inn i endetarmen så langt som mulig. Flaskens innhold tømmes i endetarmen ved å trykke på flasken helt til den tømmes fullstendig. Flasken holdes sammentrykt mens applikatoren dras ut av endetarmen. Etter appliseringen bør rektalvæsken beholdes i tarmen så lenge som mulig. Pasienten bør derfor ligge en stund for å minske legemidlets utløp fra tarmen. For at legemidlet skal virke på best mulig måte, bør tarmtømming unngås så lenge som mulig, helst i 8 timer etter applisering.

Ingen spesielle forholdsregler relatert til destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
SE-167 51 Bromma, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

96-3269

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.05.2001

Dato for siste fornyelse: 03.03.2008

10. OPPDATERINGSDATO

19.05.2023