

 29. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Asacol, suppositorier 1 g**

**0. D.SP.NR.**

06697

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Asacol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert suppositorie indeholder 1 g mesalazin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Suppositorier

Lysebeige, torpedo-formet suppositorie, 33×11 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af akut mild til moderat colitis ulcerosa, som er begrænset til endetarmen (ulcerøs proctitis).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne og ældre*

Et Asacol 1 g suppositorie en gang daglig (svarende til 1 g mesalazin daglig) ved indføring i endetarmen.

*Pædiatrisk population*

Der er få erfaringer og kun begrænset dokumentation for virkning hos børn.

Administration

Kun til rektal anvendelse.

Asacol 1 g suppositorier bør administreres ved sengetid.

Behandling med Asacol 1 g suppositorier skal administreres regelmæssigt og konsekvent for at opnå den ønskede heling.

*Behandlingsvarighed*

Behandlingsvarigheden fastsættes af lægen.

**4.3 Kontraindikationer**

Asacol 1 g suppositorier er kontraindicerede hos patienter med:

- overfølsomhed over for salicylater eller over for hjælpestoffet anført i pkt. 6.1

- svært nedsat lever- eller nyrefunktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der bør tages blodprøver (differentialtælling; leverfunktionsparametre såsom ALAT eller ASAT; serumkreatinin) og urinprøver (urinstrimler) før og under behandlingen efter den behandlende læges skøn. Som retningslinje anbefales det at tage opfølgende prøver 14 dage efter opstart af behandlingen og herefter yderligere to til tre prøver med 4 ugers mellemrum.

Hvis resultaterne er normale, bør der gennemføres opfølgende prøver hver 3. måned. Hvis der opstår yderligere symptomer, bør disse prøver gennemføres med det samme. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion.

Asacol 1 g suppositorier bør ikke anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Mesalazin-fremkaldt nyretoksicitet bør overvejes, hvis nyrefunktionen forringes under behandlingen.

Der er indberettet tilfælde af nephrolithiasis ved brug af mesalazin, herunder sten bestående af 100 % mesalazin. Der bør tilsikres, at patienten indtager tilstrækkelig væske under behandlingen.

Patienter med lungesygdom, især astma, bør monitoreres meget nøje under behandlingen med Asacol 1 g suppositorier.

Patienter, der tidligere har oplevet bivirkninger ved sulfasalazin-præparater, bør overvåges tæt, når behandlingen med Asacol 1 g suppositorier påbegyndes. Hvis Asacol 1 g suppositorier forårsager akutte intoleransreaktioner, såsom mavekramper, akutte mavesmerter, feber, kraftig hovedpine og udslæt, bør behandlingen straks seponeres.

Mesalazin kan forårsage rød-brun misfarvning af urinen efter kontakt med natriumhypoklorit blegemiddel (fex. i toiletter der er blevet renset med natriumhypoklorit som findes i nogle former af blegemidler).

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelreaktionen

eosinofili og systemiske symptomer (DRESS),Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), i forbindelse med mesalazin-behandling.

Mesalazin bør seponeres ved de første tegn og symptomer på svære hudreaktioner, f.eks. hududslæt, slimhindelæsioner eller andre tegn på overfølsomhed.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier. Hos patienter, som er i samtidig behandling med azathioprin, 6-mercaptopurin eller thioguanin, bør der tages højde for, at den myelosuppressive virkning af azathioprin, 6-mercaptopurin eller thioguanin kan være forøget. Der er svag evidens for, at mesalazin kan reducere den antikoagulerende virkning af warfarin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Asacol 1 g suppositorier til gravide kvinder. Data fra anvendelse hos et begrænset antal gravide kvinder indikerer imidlertid ingen uønskede mesalazin virkninger på graviditeten eller fostret/det nyfødte barns helbred. På nuværende tidspunkt foreligger der ikke andre relevante epidemiologiske data.

I et enkelt tilfælde efter langvarig brug af en høj dosis af mesalazin (2-4 g oralt) under graviditeten er der rapporteret om nyresvigt hos det nyfødte barn.

Dyreforsøg med oral mesalazin indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditeten, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Asacol 1 g suppositorier bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den mulige risiko.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyre, og i mindre grad mesalazin, udskilles i human mælk. På nuværende tidspunkt er der kun begrænset erfaring hos ammende kvinder.

Overfølsomhedsreaktioner hos spædbarnet, såsom diarré, kan ikke udelukkes. Derfor bør Asacol 1 g suppositorier kun anvendes under amning, hvis den potentielle fordel opvejer den mulige risiko. Hvis spædbarnet får diarré, bør amning ophøre.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Asacol 1 g suppositorier påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske studier med 248 deltagere oplevede cirka 3 % bivirkninger, mens de fik suppositorier med 1 g mesalazin. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hovedpine (hos ca. 0,8 %) og gastrointestinale bivirkninger (forstoppelse hos ca. 0,8 %; kvalme, opkastning og mavesmerter hos hver især 0,4 %).

Der er indberettet følgende bivirkninger ved brug af mesalazin:

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen** |
| --- | --- |
|  | **Sjælden****(≥ 1/10.000 til < 1/1.000)** | **Meget sjælden****(< 1/10.000)** | **Ikke kendt****(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Blod og lymfesystem |  | Ændring i blodtællinger (aplastisk anæmi, agranulocytose, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, thrombocytopeni) |  |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed | perifer neuropati |  |
| Hjerte | Myocarditis,pericarditis |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Allergiske og fibrotiske lungereaktioner (inklusive dyspnø, hoste, bronkospasmer, alveolitis, pulmonal eosinofili, lungeinfiltrater, pneumonitis) |  |
| Mave-tarm-kanalen | Mavesmerter, diarré, flatulens, kvalme, opkastning, forstoppelse | Akut pancreatitis |  |
| Nyrer og urinveje |  | Nedsat nyrefunktion, inklusive akut og kronisk interstitiel nefritis og nyreinsufficiens | Nephrolithiasis\* |
| Hud og subkutane væv | Fotosensitivitet | Alopeci | Lægemiddelreaktionen eosinofili og systemiske symptomer (DRESS),Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Myalgi, artralgi |  |
| Immunsystemet |  | Overfølsomhedsreaktioner såsom allergisk eksantem, lægemiddelinduceret feber, lupus erythematosus-syndrom, pancolitis |  |
| Lever og galdeveje |  | Ændringer i leverfunktionsparametre (stigning i transaminaser og kolestaseparametre), hepatitis, kolestatisk hepatitis |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Oligospermi (reversibel) |  |

\* Se yderligere oplysninger i pkt. 4.4.

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger, herunder lægemiddelreaktionen

eosinofili og systemiske symptomer (DRESS),Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), i forbindelse med mesalazin-behandling (se pkt. 4.4).

Fotosensitivitet

Der er rapporteret om sværere reaktioner hos patienter, som allerede led af hudsygdomme, såsom atopisk dermatitis og atopisk eksem.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der foreligger få data om overdosering (f.eks. påtænkt selvmord med høje orale doser af mesalazin), som ikke indikerer renal eller hepatisk toksicitet. Der er ingen specifik antidot, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatorisk middel ved tarmsygdom, ATC-kode A07EC02.

Virkningsmekanisme

Den antiinflammatoriske virkningsmekanisme er ukendt. Resultaterne af *in vitro*-studier tyder på, at hæmning af lipooxygenase kan spille en rolle. Der er også påvist virkninger på prostaglandinkoncentrationen i tarmslimhinden. Mesalazin (5-aminosalicylsyre/5-ASA) kan muligvis også fungere ved at binde frie radikaler i form af reaktive oxygenforbindelser. Når rektalt indgivet mesalazin når tarmlumen, har det overvejende lokale virkninger på tarmslimhinden og submukøse væv.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den kliniske virkning og sikkerhed af suppositorier med 1 g mesalazin er blevet vurderet i et fase III-multicenterstudie, som omfattede 403 patienter med endoskopisk og histologisk bekræftet let til moderat aktiv ulcerøs proctitis. Det gennemsnitlige sygdomsaktivitetsindeks (DAI) ved baseline var 6,2 ± 1,5 (interval: 3–10). Patienterne blev randomiseret til behandling med et suppositorie indeholdende 1 g mesalazin (1 g OD-gruppen) eller 3 suppositorier indeholdende 0,5 g mesalazin (0,5 g TID-gruppen) pr. dag i 6 uger. Den primære effektvariable var klinisk remission, defineret som DAI < 4 ved det afsluttende besøg eller udtræden. Ved den endelige per-protokol-analyse var 87,9 % af patienterne i 1 g OD-gruppen og 90,7 % af patienterne i 0,5 g TID-gruppen i klinisk remission (Intention-to-treat-analyse: 1 g OD-gruppen: 84,0 %; 0,5 g TID-gruppen: 84,7 %). Den gennemsnitlige ændring i DAI i forhold til baseline var -4,7 i begge behandlingsgrupper. Der forekom ingen lægemiddelrelaterede alvorlige bivirkninger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Generelt om mesalazin**

Absorption

Absorptionen af mesalazin er højest i de proksimale tarmregioner og lavest i de distale tarmregioner.

Biotransformation

Mesalazin metaboliseres både præsystemisk via tarmslimhinden og i leveren til den farmakologiske inaktive N-acetyl-5-aminosalicylsyre (N-Ac-5-ASA). Acetyleringen synes at være uafhængig af patientens acetyleringsfænotype. Der sker også en vis acetylering via bakteriel aktivitet i colon. Mesalazin og N-Ac-5-ASA har en proteinbindingsgrad på henholdsvis 43 % og 78 %.

Elimination

Mesalazin og dets metabolit N-Ac-5-ASA elimineres via fæces (størstedelen), renalt (mellem 20 og 50 %, afhængigt af administrationsmetode, lægemiddelform og frigivelsesvej) og via galden (mindre del). Den renale udskillelse sker overvejende i form af N-Ac-5-ASA. Cirka 1 % af den totale orale dosis mesalazin udskilles i modermælken, hovedsageligt som N-Ac-5-ASA.

**Specifikt om mesalazin 1 g suppositorier**

Fordeling

Skintigrafiske studier med et lignende lægemiddel, technetium-mærkede suppositorier med 500 mg mesalazin, viste maksimal fordeling af suppositoriet, som var smeltet på grund af kropstemperaturen, efter 2-3 timer. Fordelingen var primært begrænset til rektum og den rektosigmoidale overgang. Mesalazin 1 g suppositorier formodes at virke på tilsvarende måde og er dermed specielt velegnede til behandling af proctitis (colitis ulcerosa i rektum).

Absorption

Den gennemsnitlige, maksimale plasmakoncentration af 5-ASA hos raske og fastende forsøgspersoner efter en enkel rektal dosis af 1 g mesalazin suppositorie var 192 ± 125 ng/ml (interval 19-557 ng/ml), af den primære metabolit N-Ac-5-ASA var koncentrationen 402 ± 211 ng/ml (interval 57-1070 ng/ml). Tiden for at nå maksimal plasmakoncentration af 5-ASA var 7,1 ± 4,9 timer (interval 0,3-24 timer).

Elimination

Efter indgivelse af en enkelt rektal dosis på 1 g mesalazin suppositorie hos raske og fastende forsøgspersoner var ca. 14 % af den administrerede mængde 5-ASA at finde i urinen efter 48 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data om mesalazin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet (rotter) og reproduktionstoksicitet.

Nyretoksicitet (renal papillær nekrose og epitelskade i de proksimale tubuli eller hele nefronet) er set i toksicitetsstudier efter gentagne høje, orale doser af mesalazin. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hårdfedt

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Beholder (strip): PVC/polyethylenfilm.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 60 og 90 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tillotts Pharma AB

Gustavslundsvägen 135

167 51 Bromma

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63888

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. januar 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. november 2023