

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kiudro 1 g zetpil

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zetpil bevat 1 g mesalazine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zetpil

Lichte beige, torpedovormige zetpil van 33 x 11 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute lichte tot matige colitis ulcerosa die is beperkt tot het rectum (colitis proctitis).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

Eén Mesalazine 1 g zetpil eenmaal daags (equivalent aan 1 g mesalazine per dag) ingebracht in het rectum.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van en er is weinig ervaring met effecten bij kinderen.

Wijze van toediening

Alleen bedoeld voor rectale toediening.

Kiudro 1 g zetpil moet bij voorkeur worden toegediend voor het slapengaan.

Behandeling met Kiudro 1 g zetpil moet regelmatig en consistent plaatsvinden, omdat alleen op deze manier succesvolle genezing kan worden bereikt.

Duur van de behandeling

De duur van het gebruik wordt bepaald door de arts.

4.3 Contra-indicaties

Kiudro 1 g zetpil is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- bekende overgevoeligheid voor salicylaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige lever- of nierinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedonderzoek (differentieel bloedbeeld; leverfunctieparameters zoals ALT of AST; serum creatinine) en de urinestatus (dip-sticks) moeten worden bepaald vóór en tijdens de behandeling, naar het oordeel van de behandelend arts. Als richtlijn worden controles aanbevolen 14 dagen na begin van behandeling, dan nog eens twee tot drie maal met tussenpozen van 4 weken.

Als de bevindingen normaal zijn, moeten om de 3 maanden follow-up testen worden uitgevoerd. Als bijkomende symptomen optreden, deze testen onmiddellijk uitvoeren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Kiudro 1 g zetpil mag niet worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Mesalazine-geïnduceerde renale toxiciteit moet worden overwogen als de nierfunctie verslechtert tijdens de behandeling.

Gevalen van urolithiase zijn gemeld bij het gebruik van mesalazine, waaronder stenen met een inhoud van 100% mesalazine. Het wordt aanbevolen om te verzekeren dat men voldoende drinkt tijdens de behandeling.

Idiopathische intracraniale hypertensie

Idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld bij patiënten die mesalazine kregen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniale hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visuele stoornissen of tinnitus. Als idiopathische intracraniale hypertensie optreedt, moet stopzetting van mesalazine worden overwogen.

Patiënten met longaandoeningen, met name astma, moeten zeer nauwgezet gecontroleerd worden tijdens een behandelingskuur met Kiudro 1 g zetpil.

Patiënten met een voorgeschiedenis van bijwerkingen als gevolg van preparaten die sulfasalazine bevatten, moeten onder nauwlettend medisch toezicht staan bij de start van een behandelingskuur met Kiudro 1 g zetpil. Als Kiudro 1 g zetpil acute intolerantiereacties veroorzaakt, zoals buikkrampen, acute abdominale pijn, koorts, ernstige hoofdpijn en huiduitslag, dan de behandeling onmiddellijk staken.

Mesalazine kan een roodbruine verkleuring van de urine veroorzaken na contact met natriumhypochloriet bevattend bleekmiddel (bijv. in toiletten die worden gereinigd met natriumhypochloriet in bepaalde bleekmiddelen).

Ernstige bijwerkingen van de huid

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld in verband met de behandeling met mesalazine. De behandeling met mesalazine moet worden gestaakt bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met azathioprine, 6-mercaptopurine of tioguanine, dient men een mogelijke toename van de myelosuppressieve effecten van azathioprine, 6-mercaptopurine of tioguanine in overweging te nemen. Er is weinig bewijs dat mesalazine het anticoagulerend effect van warfarine kan verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van Kiudro 1 g zetpil bij zwangere vrouwen. Gegevens van een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen toonden echter geen bijwerking van mesalazine op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeboren kind. Tot op heden zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. In een enkel geval is, na langdurig gebruik van een hoge dosis mesalazine (2-4 g, oraal) tijdens de zwangerschap, nierfalen in een pasgeborene gemeld.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft orale mesalazine met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling.

Kiudro 1 g zetpil mag alleen tijdens zwangerschap gebruikt worden als het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding

N-acetyl-5-aminosalicylzuur en in mindere mate mesalazine worden uitgescheiden in de moedermelk. Er is tot nog toe slechts beperkte ervaring beschikbaar betreffende borstvoeding bij vrouwen.

Overgevoeligheidsreacties zoals diarree bij de zuigeling kunnen niet worden uitgesloten. Daarom mag Kiudro 1 g zetpil alleen tijdens borstvoeding gebruikt worden als het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Als de zuigeling diarree ontwikkelt, moet borstvoeding worden stopgezet.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kiudro 1 g zetpil heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies waaraan 248 deelnemers deelnamen, kreeg ongeveer 3% bijwerkingen tijdens het gebruik van mesalazine 1 g zetpil. De vaakst gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn, bij ongeveer 0,8%, en gastro-intestinale bijwerkingen (constipatie bij ongeveer 0,8%; misselijkheid, braken en buikpijn 0,4% elk).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van mesalazine:

Systeem/orgaanklassen	Frequentie volgens gegevensbank MedDRA		
	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Veranderd bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	perifere neuropathie	Idiopathische intracraniale hypertensie (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	Myocarditis, pericarditis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Allergische en fibrotische longreacties (zoals dyspneu, hoest, bronchospasme, alveolitis, pulmonale eosinofilie, longinfiltratie, pneumonitis)	

Systeem/orgaanklassen	Frequentie volgens gegevensbank MedDRA		
	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maagdarmsstelselaandoening en	Buikpijn, diarree, winderigheid, misselijkheid, braken, verstopping	Acute pancreatitis	
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierfunctiebeperking, zoals acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie	Nefrolithiase*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Lichtgevoeligheid	Alopecia	Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierpijn, gewrichtspijn	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoelighedsreacties zoals allergisch exantheem, geneesmiddelkoorts, lupus erythematosus-achtig syndroom, pancolitis	
Lever- en galaandoeningen		Veranderde leverfunctieparameters (verhoging van transaminasen en parameters van cholestase), hepatitis, cholestatische hepatitis	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Oligospermie (omkeerbaar)	

* zie rubriek 4.4 voor meer informatie

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid gemeld in verband met de behandeling met mesalazine, zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4).

Lichtgevoeligheid

Ernstiger reacties zijn gemeld bij patiënten met reeds bestaande huidaandoeningen zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn zeldzame gegevens over overdosering (bijv. voorgenomen zelfmoord met hoge orale doses mesalazine), die geen indicatie geven van nier- of levertoxiciteit. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Intestinale ontstekingsremmers, ATC-code: A07EC02

Werkingsmechanisme

Het mechanisme van de ontstekingsremmende werking is niet bekend. De resultaten van in vitro studies duiden aan dat remming van lipoxygenase een rol kan spelen. Effecten op de prostaglandineconcentraties in het darmslijmvlies zijn ook aangetoond. Mesalazine (5-aminosalicylzuur/5-ASA) kan ook fungeren als een radicaalvanger van reactieve zuurstofverbindingen. Bij het bereiken van de intestinale lumen, heeft rectaal toegediende mesalazine grotendeels lokale effecten op het darmslijmvlies en het submucosale weefsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische werkzaamheid en veiligheid van mesalazine 1 g zetpil is beoordeeld in een fase III-onderzoek in meerdere centra, waaronder 403 patiënten met endoscopisch en histologisch bevestigde licht tot matig actieve colitis proctitis. De gemiddelde ziekteactiviteit index (DAI) op de baseline is $6,2 \pm 1,5$ (bereik: 3-10). De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met één mesalazine 1 g zetpil (1 g OD-groep) of 3 zetabletten met 0,5 g mesalazine (0,5 g TID-groep) per dag gedurende 6 weken. De primaire werkzaamheidsvariabele was klinische remissie gedefinieerd als DAI < 4 bij het laatste bezoek of terugtrekking. Bij de laatste per-protocol analyse was 87,9% van de patiënten in de 1 g OD-groep en 90,7% van de 0,5 g TID-groep in klinische remissie (Intention-to-treat analyse: 1 g OD-groep: 84,0%; 0,5 g TID-groep: 84,7%). De gemiddelde verandering van DAI ten opzichte van de baseline was -4,7 in beide behandelingsgroepen. Geen zijn geen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan het onderzoeksmiddel opgetreden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene overwegingen voor mesalazine

Absorptie

De absorptie van mesalazine is het hoogst in proximale darmgebieden en het laagst in distale darmgebieden.

Biotransformatie

Mesalazine wordt zowel presystemisch door het darmslijmvlies als in de lever gemetaboliseerd naar het farmacologisch niet-werkzame N-acetyl-5-aminosalicylzuur (N-Ac-5-ASA). De acetylering is onafhankelijk van het acetylator-fenotype van de patiënt. Enige acetylering vindt ook plaats via de werking van bacteriën in de dikke darm. De eiwitbinding van mesalazine en N-Ac-5-ASA is respectievelijk 43% en 78%.

Eliminatie

Mesalazine en de metaboliet N-Ac-5-ASA worden geëlimineerd via de feces (grotendeels), via de nieren (varieert tussen respectievelijk 20 en 50%, afhankelijk van de soort toepassing, het farmaceutisch preparaat en de route voor mesalazinevrijgifte) en bilair (een klein deel). Renale

uitscheiding treedt voornamelijk op als N-Ac-5-ASA. Ongeveer 1% van de totale oraal toegediende dosis mesalazine wordt uitgescheiden in de moedermelk, voornamelijk als N-Ac-5-ASA.

Mesalazine 1 g zetpil specifiek

Distributie

Scintigrafische onderzoeken met een soortgelijk geneesmiddel, technetium-gelabelde mesalazine 500 mg zetpil, toonden de verspreiding aan van de zetpil nadat deze was gesmolten door de lichaamstemperatuur na 2-3 uur. De distributie was voornamelijk beperkt tot de verbinding tussen het rectum en het rectosigmoid. Aangenomen wordt dat mesalazine 1 g zetpil op zeer overeenkomstige wijze werken en dus bijzonder geschikt zijn voor het behandelen van proctitis (colitis ulcerosa van het rectum).

Absorptie

Bij gezonde proefpersonen en op de nuchtere maag waren de gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 5-ASA na een enkele rectale dosis van 1 g mesalazine zetpil 192 ± 125 ng/ml (bereik 19-557 ng/ml), die van de belangrijkste metabooliet N-Ac-5-ASA was 402 ± 211 ng/ml (bereik 57-1070 ng/ml). Tijd tot het bereiken van de maximale plasmaconcentratie van 5-ASA was $7,1 \pm 4,9$ uur (bereik 0,3-24 uur).

Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen en op de nuchtere maag werd na een enkele rectale dosis van 1 g mesalazine zetpil ca. 14% van de toegediende 5-ASA dosis teruggevonden in de urine gedurende 48 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens over mesalazine zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel (rat) of reproductietoxiciteit.

Niertoxiciteit (papillaire necrose van de nier en de epitheel schade in de proximale tubulus convolutus of het gehele nefron) werd waargenomen in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening van hoge orale doses mesalazine. De klinische betekenis van deze bevinding is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hard vet

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming van de inhoud tegen licht.
Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking (blisters): PVC/polyethyleen film
Verpakkingsgrootte: 10, 20, 30, 60, 90

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80,
79618 Rheinfelden,
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126165

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25.05.2021
Datum van laatste verlenging: 17.12.2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 23 mei 2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van www.lareb.nl