

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Asacol 1600 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller: 1600 mg mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Filmdragerade, rödbruna, avlånga tabletter, 23x11x9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit.

För behandling av mild till måttlig akut sjukdom. Underhållsbehandling vid remission.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna, inklusive äldre (> 65 år)

Dosen ska justeras efter sjukdomens svårighetsgrad och tolerans.

Akut sjukdom: Vid försämring kan dosen höjas till 4800 mg en gång dagligen eller uppdelat på 2–3 doseringstillfällen.

När klinisk remission uppnåtts bör dosen gradvis sänkas till underhållsdos.

Fortsatt behandling bör noggrant övervägas hos personer som inte har svarat vid vecka 8.

Underhållsbehandling: 1600 mg en gång dagligen.

Andra orala mesalazinformuleringar finns tillgängliga om en annan, alternativ dos för underhållsbehandling anses mer lämplig.

Äldre

Inga studier på äldre har genomförts.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Asacol för barn och ungdomar < 18 år har inte fastställts.

Administreringssätt: Oralt.

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten. De får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs. Tabletterna kan tas med eller utan mat. Om en eller flera doser har missats ska nästa dos tas som vanligt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot salicylater (inklusive mesalazin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår leverfunktionsnedsättning.
- Svår njurfunktionsnedsättning (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Njurfunktionsnedsättning

Asacol bör inte användas av patienter med nedsatt njurfunktion. Mesalazin-inducerad nefrotoxicitet bör misstänkas hos patienter, vars njurfunktion försämras under behandlingen och behandlingen ska då avbrytas omedelbart.

Det rekommenderas att njurfunktionen undersöks före och regelbundet under behandling med Asacol.

Nefrolitiasis

Fall av nefrolitiasis har rapporterats vid användningen av mesalazin, inklusive stenar med ett mesalazininnehåll på 100 %. Det rekommenderas att se till att tillräcklig mängd vätska intas under behandlingen.

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).

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 något annat tecken på överkänslighet.

Bloddyskrasi

Allvarlig bloddyskrasi har rapporterats i mycket sällsynta fall. Behandling med Asacol ska avbrytas omedelbart om det finns misstanke om eller bevis på bloddyskrasi (tecken som oförklarlig blödning, blåmärken, purpura, anemi, ihållande feber eller halsont) och patienten ska omedelbart uppsöka läkare.

Leverfunktionsnedsättning

Rapporter på förhöjda leverenzymnivåer har förekommit hos patienter som tar mediciner innehållande mesalazin. Försiktighet rekommenderas om Asacol administreras till patienter med leverfunktionsnedsättning.

Överkänslighetsreaktioner i hjärtat

Mesalazin-inducerade överkänslighetsreaktioner (myo- och perikardit) har i sällsynta fall rapporterats med Asacol. I händelse av misstänkt hjärtöverkänslighet får Asacol inte återinsättas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare myo- eller perikardit med allergisk bakgrund oavsett ursprung.

Idiopatisk intrakraniell hypertoni

Idiopatisk intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som får mesalazin. Patienter bör varnas för tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertoni, inklusive svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar eller tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertoni uppstår, bör utsättning av mesalazin övervägas.

Lungsjukdom

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

Överkänslighet mot sulfasalazin

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

Mag- eller duodenalsår

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med aktivt mag- eller duodenalsår.

Asacol innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Äldre

Asacol ska ges med försiktighet till äldre patienter. Det ska endast ges till patienter med normal njur- eller leverfunktion eller mild till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Det finns bara begränsad dokumentation för effekt hos barn, se avsnitt 4.2.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Det finns tecken på att mesalazin kan minska warfarins antikoagulatoriska effekt.

Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling av mesalazin och kända nefrotoxiska läkemedel, t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och azatioprin, eller metotrexat eftersom dessa kan öka risken för njurbiverkningar.

En möjlig ökning av den myelosuppressiva effekten av azatioprin, 6-mercaptopurin eller tioguanin hos patienter som samtidigt behandlas med något av dessa läkemedel bör beaktas. Livshotande infektioner kan uppstå. Patienter ska övervakas noggrant för tecken på infektion och myelosuppression. Hematologiska parametrar, särskilt leukocyt-, trombocyt- och lymfocytvärden, ska mätas regelbundet (veckovis), särskilt vid initiering av sådan kombinationsbehandling, 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 exponerade gravida kvinnor indikerar emellertid inte några biverkningar orsakade av mesalazin under graviditeten eller på fostret/det nyfödda barnet. Hittills finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga.

I ett enstaka fall efter långtidsbehandling med en hög mesalazindos (2–4 g peroralt) under graviditeten, rapporterades njursvikt hos det nyfödda barnet.

Djurstudier med peroralt mesalazin indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Asacol ska ges till gravida kvinnor endast då fördelen av behandlingen uppväger den eventuella risken.

Amning

N-acetyl-5-aminosalicylsyra och till en mindre grad mesalazin utsöndras i bröstmjölk. Den kliniska signifikansen av detta har inte fastställts. Hittills finns endast begränsad erfarenhet från ammande kvinnor tillgängliga. Överkänslighetsreaktioner såsom diarré hos spädbarnet kan inte uteslutas. Asacol ska därför användas under amning endast då fördelen av behandlingen uppväger den eventuella risken. Om spädbarnet får diarré ska amningen avslutas.

Fertilitet

Ingen effekt på fertilitet har observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts på effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Asacol förväntas ha försumbar effekt på dessa förmågor.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Organspecifika biverkningar som påverkar hjärta, lungor, lever, njurar, pankreas, hud och subkutana vävnader har rapporterats. Huvudvärk (1,7 %), hematuri (1,7 %), buksmärtor (1,5 %), ulcerös kolit (1,5 %) och proteinuri (1,5 %) är bland de biverkningar som oftast rapporterats i det kliniska utvecklingsprogrammet.

Behandlingen måste avbrytas omedelbart om akuta symtom på intolerans uppstår såsom kramper i buken, akut buksmärtor, feber, svår huvudvärk och utslag.

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 i tabellform av biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier och andra källor anges nedan:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, < 1/1000)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili (som del av en allergisk reaktion)		Förändrade blodvärden (aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni), bloddyskrasi	
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner såsom allergiskt exantem, läkemedels-inducerad feber, lupus erythematosus syndrom, pankolit	
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi	Huvudvärk, yrsel	Perifer neuropati	Idiopatisk intrakraniell hypertoni (se avsnitt 4.4)
Hjärtat			Myokardit, perikardit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Allergiska och fibrotiska lungreaktioner (t.ex. dyspné, hosta, bronkialspasm, alveolit, pulmonell eosinofili, lunginfiltrat, pneumonit), interstitiell pneumoni, eosinofil pneumoni, lungsjukdom.	Pleurit
Magtarmkanalen	Dyspepsi		Buksmärta, diarré, flatulens, illamående, kräkningar	Akut pankreatit	

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, < 1/1000)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar				Förändringar i leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser och gallstasvärden), hepatit, kolestatisk hepatit	
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Urticaria, pruritus	foto-sensitivitet *	Alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN).
Muskulo-skeletala systemet och bindväv				Myalgi, artralgi	Lupusliknande syndrom med perikardit och pleuro-perikardit som framträdande symtom såväl som utslag och artralgi.
Njurar och urinvägar				Njurfunktionsnedsättning inklusive akut och kronisk interstitiell nefrit och njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom, njursvikt som kan vara reversibelt vid snabbt utsättande	<u>Nefrolitiasis**</u>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Oligospermi (reversibel)	

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, < 1/1000)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, bröstsmärta			Mesalazin intolerans och/eller försämring av sjukdomen. Ökning av C-reaktivt protein.
Undersökningar					Förhöjt blodkreatinin, viktnedgång, sänkt kreatinin-clearance, ökat amylas, SR-stegring, ökat lipas, BUN-stegring

*se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar".

** se avsnitt 4.4 för mer information.

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett okänt antal av ovan nämnda biverkningar har förmodligen samband med underliggande IBD istället för Asacol-medicinering. Detta stämmer framförallt för mag-tarmbiverkningar, artralgi och alopeci.

För att undvika bloddyskrasi som ett resultat av benmärgsdepression ska patienter monitoreras noggrant, se avsnitt 4.4.

Under samtidig administrering av mesalazin och immunsuppressiva läkemedel såsom azatioprin, 6-MP eller tioguanin kan livshotande infektioner förekomma, se avsnitt 4.5.

Fotosensitivitet

Mer allvarliga reaktioner rapporteras hos patienter med befintliga hudsjukdomar såsom atopisk dermatit och atopiskt eksem.

d) Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet vad det gäller säkerhet vid användning av Asacol tabletter hos barn. Det förväntas att målorganen för möjliga biverkningar hos barn är desamma som för vuxna (hjärta, lungor, lever, njurar, pankreas, hud och subkutan vävnad).

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Mesalazin är ett aminosalicylat och tecken på salicylattoxicitet inkluderar tinnitus, vertigo, huvudvärk, förvirring, dåsighet, lungödem, uttorkning som ett resultat av svettning, diarré och kräkningar, hypoglykemi, hyperventilation, störning av elektrolytbalansen och pH-värdet i blodet och hypertermi. Konventionell behandling av salicylattoxicitet kan vara fördelaktig vid akut överdosering. Hypoglykemi, vätske- och elektrolytobalans bör korrigeras genom lämplig behandling. Adekvat njurfunktion bör upprätthållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Asacol innehåller mesalazin, också känd som 5-aminosalicylsyra, som har en lokal antiinflammatorisk effekt på slemhinnecellerna i tjocktarmen genom mekanismer som ännu inte är helt klarlagda.

Asacol har visat sig kunna hämma LTB₄-stimulerad migration av intestinala makrofager genom att migrationen av makrofager till inflammatoriska områden hindras. Produktionen av proinflammatoriska leukotriener (LTB₄ och 5-HETE) i tarmväggens makrofager hämmas därmed. Det har visats att Asacol aktiverar PPAR-γ-receptorer som motverkar nukleär aktivering av tarmens inflammatoriska reaktion.

Farmakodynamisk effekt

Asacol-tabletten innehåller en kärna av 1600 mg mesalazin täckt av en dragering i flera skikt. Drageringen består av ett skikt av metakrylsyra - metylmetakrylatsampolymer (Eudragit S) kombinerat med stärkelsepartiklar ovanpå ett mellanlager av alkalisk buffert (som accelererar läkemedelsfrisättningen). Drageringen är utformad för att skjuta upp frisättningen av mesalazin tills tarmvätskan når ett pH på 7. Stärkelsen kan brytas ner av tarmbakterier vilket ger en ytterligare mekanism för frisättning av mesalazin från den dragerade tabletten. Systemisk biotillgänglighet/plasmakoncentration för mesalazin har därför ingen relevans för terapeutisk effekt utan är snarare ett säkerhetskriterium.

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

De effekter som observerats av mesalazin i experimentella modeller och ifrån patient-biopsier stödjer att mesalazin förebygger kolit-associerad CRC genom nedreglering av både de inflammationsberoende och de icke-inflammationsberoende signalvägar som är involverade i utvecklingen av kolit-associerad CRC. Data från metaanalyser med populationer både i remission och i skov ger emellertid en inkonsekvent klinisk information kring risk-nyttan av mesalazin i karcinogenesen för ulcerös kolit.

Klinisk effekt och säkerhet

Mild till medelsvår akut ulcerös kolit

Indikationen studerades i en randomiserad, aktivt kontrollerad, dubbelblind, multicenter, icke-inferioritetsinduktionsstudie med 817 patienter som fick 3,2 g mesalazin dagligen i 8 veckor. Vid vecka 8 hade 22,4 % av per-protokollpatienterna behandlade med Asacol 1600 mg tabletter med modifierad frisättning och 24,6 % av de som behandlades med mesalazin 400 mg tabletter uppnått klinisk och endoskopisk remission. Den ojusterade skillnaden mellan grupperna var 2,2 % (95 % konfidensintervall: -8,1 % upp till 3,8 %). När den förbestämda marginalen för "non inferiority" på -10 % tas med i beaktande anses behandling en gång dagligen med Asacol 1600 mg tabletter med

modifierad frisättning inte vara underlägsen (non inferior) mesalazin 400 mg tabletter två gånger dagligen för att nå induktion av klinisk och endoskopisk remission.

Totalt var det 10,3 % av patienterna behandlade med Asacol 1600 mg tablett med modifierad frisättning och 9,8 % av patienterna som fick mesalazin 400 mg tabletter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar. Förekomsten av allvarliga biverkningar i båda behandlingsgrupperna var 2,0 % vs 1,7 %.

Underhållsbehandling

727 patienter deltog i en öppen förlängning av induktionsstudien. Totalt 243 patienter som inte hade visat respons vid vecka 8 gick in i en förlängd induktionsperiod på 8 veckor på en daglig dos av 4,8 g. Den dagliga dosen Asacol i underhållsfasen bestämdes utifrån induktionsresultaten vid vecka 8 eller vecka 12. Patienter i klinisk remission (202) fick 1,6 g/dag medan patienter med en klinisk respons (274) fick 3,2 g/dag. Patienter utan initial respons vid vecka 8 som visade respons efter ytterligare 8 veckor med 4,8 g Asacol dagligen (199) stod kvar på 4,8 g i ytterligare 22 veckor.

Vid vecka 38 upprätthöll 70,3 % (142/202) remission med 1,6 g/dag. Ytterligare 33,9 % (93/274) och 30,7 % (61/199) av patienterna i gruppen som fick en dos på 3,2 respektive 4,8 g/dag uppnådde klinisk remission vid ett senare tillfälle.

Förekomsten av allvarliga biverkningar i den öppna förlängningsdelen var låg och oberoende av den dagliga dosen, med 5,0 % (10/202), 4,4 % (12/274) och 1,5 % (3/199) av patienterna påverkade i gruppen som fick en dos på 1,6; 3,2 respektive 4,8 g dagligen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Asacol tabletter har en modifierad frisättning av mesalazin som bara startar vid ett pH över 7, d.v.s. i terminal ileum och kolon. Baserat på data från 60 timmars urinutsöndring absorberas cirka 31 % av en oral dos (i fastande tillstånd).

En enkeldos Asacol 1600 mg tablett med modifierad frisättning hos friska frivilliga i fastande tillstånd resulterade i en 1,5-faldig ökning av C_{max} för mesalazin och en 1,5-faldig ökning av AUC jämfört med icke-fastande tillstånd.

Distribution

Cirka 43 % mesalazin och 78 % N-acetylmisalazin är bundet till plasmaproteiner. Ca 75 % av den administrerade dosen finns kvar i tarmlumen och slemhinnevävnaden. Det geometriska medelvärdet för distributionsvolymen (V_{d_w}) är 12,1 l/kg. Låga koncentrationer av mesalazin och N-acetylmisalazin har upptäckts i bröstmjölk. Den kliniska betydelsen av detta har inte fastställts.

Metabolism

Misalazin metaboliseras både av tarmslemhinnan och levern till den inaktiva metaboliten N-acetylmisalazin. Baserat på urinutsöndringsdata utsöndras den absorberade dosen till > 95 % som metaboliter.

Eliminering

Misalazin elimineras huvudsakligen via urin och faeces i form av misalazin och N-acetyl-metaboliten. Cirka 23 % av den givna dosen återfanns i urinen inom 60 timmar efter intag av föda och 31 % under fastande förhållanden (enkeldos på 1600 mg tablett). Median halveringstid för elimination av misalazin var 20 timmar (varierande från 5 till 77 timmar).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver det som redan finns inkluderat i andra delar av den här produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat (E470B)
Metakrylsyra - metylmetakrylatsampolymer (1:2)
Trietylcitrat
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Makrogol
Mikrokristallin cellulosa
Glycerolmonostearat 40-55
Hypromellos
Majsstärkelse
Polysorbat 80
Kaliumdivätefosfat
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat (typ A)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister 30 tabletter, 60 tabletter eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillotts Pharma AB
Gustavslundsvägen 135
167 51 Bromma

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55999

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-02-19

Datum för den senaste förnyelsen: 2023-02-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-03