

 18. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Asacol, tabletter med modificeret udløsning (Orifarm)**

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

06697

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Asacol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 1600 mg mesalazin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter med modificeret udløsning (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Colitis ulcerosa

Til behandling af mild til moderat aktiv sygdom.

Til vedligeholdelse af remission.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne, inklusive ældre (> 65 år)

Dosis bør justeres i henhold til sygdommens sværhedsgrad og tolerans.

*Aktiv sygdom*

I tilfælde af eksacerbation kan den daglige dosis øges til 4800 mg en gang daglig eller fordelt på 2-3 doser.

Når der er opnået klinisk remission, bør dosen reduceres gradvist til vedligeholdelsesdosen.

Fortsat behandling bør overvejes omhyggeligt hos patienter, der ikke responderer i uge 8.

*Vedligeholdelsesbehandling*

1600 mg en gang daglig.

Andre orale mesalazinformuleringer er tilgængelige, hvis en alternativ dosis til vedligeholdelsesbehandling anses for mere hensigtsmæssig.

Geriatrisk population

Der er ikke udført studier med ældre.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Asacol hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

Administration

Oral.

Tabletterne skal synkes hele med et glas vand. De må ikke tygges, knuses eller deles, før de synkes.

Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis patienten glemmer at tage en eller flere doser, skal den næste dosis tages som sædvanligt.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for salicylater (inklusive mesalazin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Alvorligt nedsat leverfunktion.
* Alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min./1,73 m2).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Blodprøver (differentialtælling; leverfunktionsparametre såsom ALAT eller ASAT; serumkreatinin) og urinstatus (urinstrimler) bør undersøges før og under behandlingen efter den behandlende læges skøn. Som retningslinje anbefales det at gennemføre opfølgende prøver 14 dage efter opstart af behandling 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.

Nedsat nyrefunktion
Asacol bør ikke anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Hvis nyrefunktionen falder under behandlingen, skal der rettes mistanke mod mesalazin-induceret nyretoksicitet, og behandlingen skal seponeres med det samme.

Det anbefales at kontrollere nyrefunktionen inden behandling med Asacol og løbende under behandlingen.

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelreaktion med 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.

Nefrolitiasis

Der er rapporteret om tilfælde af nefrolitiasis ved anvendelse af mesalazin, herunder sten med et mesalazin-indhold på 100 %. Det anbefales at sørge for tilstrækkelig væskeindtagelse under behandlingen.

Misfarvning af urinen

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

Bloddyskrasi

Der er i meget sjældne tilfælde indberettet alvorlig bloddyskrasi. Behandlingen med Asacol skal stoppes omgående, hvis der er mistanke om eller tegn på bloddyskrasi (uforklarlig blødning, blå mærker, purpura, anæmi, vedvarende feber og ondt i halsen), og patienten skal søge øjeblikkelig lægerådgivning.

Nedsat leverfunktion

Der er rapporteret øgede leverenzymniveauer hos patienter, der tog præparater indeholdende mesalazin. Der bør udvises forsigtighed ved administration af Asacol til patienter med nedsat leverfunktion.

Kardielle overfølsomhedsreaktioner

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om mesalazin-inducerede overfølsomheds­reaktioner (myo- og pericarditis) med Asacol. Hvis der er mistanke om en kardiel overfølsomhedsreaktion, må behandling med Asacol ikke genoptages. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med tidligere myo- eller pericarditis af allergisk karakter, uanset årsagen.

Lungesygdom

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

Overfølsomhed over for sulfasalazin

Patienter med overfølsomhedsreaktioner over for sulfasalazin i anamnesen bør holdes under tæt lægelig overvågning. Behandlingen skal stoppes med det samme, hvis der opstår akutte symptomer på intolerans, såsom mavekramper, akutte mavesmerter, feber, kraftig hovedpine og udslæt.

Ventrikelsår og duodenalsår

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med eksisterende ventrikel- eller duodenalsår.

Asacol indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Ældre patienter

Asacol bør administreres med forsigtighed til ældre patienter. Det bør kun gives til patienter med normal nyre- eller leverfunktion eller let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Der er kun begrænset dokumentation for virkning hos børn, se pkt. 4.2.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der er evidens for, at mesalazin kan reducere den antikoagulerende virkning af warfarin.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af mesalazin og nefrotoksiske midler, herunder non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er) og azathioprin, eller methotrexat, da disse kan øge risikoen for renale bivirkninger.

Der bør tages højde for potentielt forøget myelosuppressiv virkning af azathioprin, 6-mercaptopurin eller thioguanin hos patienter, der får samtidig behandling med et af disse præparater. Livstruende infektion kan forekomme. Patienterne bør overvåges nøje for tegn på infektion og myelosuppression. Hæmatologiske parametre, især leukocyt-, trombocyt- og lymfocyttællinger, bør kontrolleres regelmæssigt (ugentligt), især ved opstart af sådan kombinationsbehandling, se pkt. 4.4.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ikke set nogen indvirkning på fertiliteten.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Asacol til gravide kvinder. Data fra anvendelse af mesalazin hos et begrænset antal gravide kvinder indikerer imidlertid ingen negativ virkning på graviditeten eller på fostret/det nyfødte barn. Der foreligger på nuværende tidspunkt ikke andre relevante epidemiologiske data.

I ét 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 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. Den kliniske betydning af dette er ikke klarlagt. På nuværende tidspunkt er der kun begrænset erfaring fra kvinder, der ammer. Overfølsomhedsreaktioner hos spædbarnet, såsom diarré, kan ikke udelukkes. Derfor bør Asacol kun anvendes under amning, hvis den potentielle fordel opvejer den mulige risiko. Hvis spædbarnet får diarré, bør amning ophøre.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Asacol vurderes at have ubetydelig indvirkning på disse evner.

**4.8 Bivirkninger**

a) Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Der er rapporteret om organspecifikke bivirkninger, der påvirker hjerte, lunger, lever, nyrer, bugspytkirtel, hud og subkutane væv. Hovedpine (1,7 %), hæmaturi (1,7 %), mavesmerter (1,5 %), colitis ulcerosa (1,5 %) og proteinuri (1,5 %) er de hyppigst indberettede bivirkninger i det kliniske udviklingsprogram.

Behandlingen skal stoppes med det samme, hvis der opstår akutte symptomer på intolerans, såsom mavekramper, akutte mavesmerter, feber, kraftig hovedpine og udslæt.

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger, herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), i forbindelse med mesalazin-behandling (se pkt. 4.4).

b. Resumé af bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, der er indberettet fra kliniske studier og andre kilder, er angivet nedenfor:

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **System­organklasse** | **Almindelig**(≥ 1/100 til < 1/10) | **Ikke almindelig**(≥ 1/1.000 til < 1/100) | **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**  |  | Eosinofili (som del af en allergisk reaktion). |  | Ændring i blodtællinger (aplastisk anæmi, agranulocytose, pancytopeni, neutropeni, leukopeni, thrombocyto­peni), bloddyskrasi. |  |
| **Immun­systemet** |  |  |  | Overfølsomheds-reaktioner såsom allergisk eksantem, lægemiddel­induceret feber, lupus erythematosus-syndrom, pancolitis |  |
| **Nervesystemet** |  | Paræstesi | Hovedpine, svimmelhed | Perifer neuropati |  |
| **Hjerte** |  |  | Myocarditis, pericarditis |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  | Allergiske og fibrotiske lungereaktioner (inklusive dyspnø, hoste, bronkospasmer, alveolitis, pulmonal eosinofili, lungeinfiltrater, pneumonitis), interstitiel pneumoni, eosinofil pneumoni, lungesygdom. | Lungehinde-betændelse. |
| **Mave-tarm-kanalen** | Dyspepsi |  | Mave­smerter, diarré, flatulens, kvalme, opkastning. | Akut pancreatitis |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Ændringer i leverfunktions­parametre (stigning i transaminaser og kolestase­parametre), hepatitis, kolestatisk hepatitis |  |
| **Hud og subkutane væv** | Udslæt | Urticaria, pruritus | Lysfølsom-hed\* | Alopeci | Lægemiddel­reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS),Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  | Myalgi, artralgi. | Lupuslignende syndrom med pericarditis og pleuro­pericarditis som fremtrædende symptomer samt udslæt og artralgi. |
| **Nyrer og urinveje**  |  |  |  | Nedsat nyrefunktion, herunder akut og kronisk interstitiel nefritis og nyreinsufficiens, nefrotisk syndrom, nyresvigt som kan være reversibelt ved tidlig seponering. | Nefrolitiasis\*\* |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Oligospermi (reversibel) |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  | Pyreksi, bryst­smerter |  |  | Intolerance over for mesalazin og/eller forværring af underliggende sygdom, forhøjet C-reaktivt protein. |
| **Undersøgelser** |  |  |  |  | Stigning i blodkreatinin, vægttab, nedsat kreatinin­clearance, stigning i amylase, øget erytrocyt­sedimentations­hastighed, øget lipase, øget BUN. |

\* se punkt c)

\*\* se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger

c) Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Et ukendt antal af ovennævnte bivirkninger er sandsynligvis snarere relateret til den underliggende inflammatoriske tarmsygdom end Asacol. Dette gælder især gastrointestinale bivirkninger, artralgi og alopeci.

For at undgå bloddyskrasi som følge af knoglemarvsdepression skal patienterne monitoreres nøje, se pkt. 4.4.

Ved samtidig administration af mesalazin og immunsuppressiva, såsom azathioprin, 6-MP eller thioguanin, kan der opstå livstruende infektion, se pkt. 4.5.

*Lysfølsomhed*

Der er indberettet flere svære reaktioner hos patienter med præeksisterende hudlidelser som f.eks. atopisk dermatitis og atopisk eksem.

d) Pædiatrisk population

Der er ingen sikkerhedsmæssig erfaring fra brug af Asacol i den pædiatriske population. Det forventes, at målorganerne for mulige bivirkninger er de samme i den pædiatriske population som hos voksne (hjerte, lunger, lever, nyrer, bugspytkirtel, hud og subkutane væv).

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Mesalazin er et aminosalicylat, og tegnene på salicylattoksicitet omfatter tinnitus, vertigo, hovedpine, forvirring, døsighed, lungeødem, dehydrering som følge af øget svedtendens, diarré og opkastning, hypoglykæmi, hyperventilation, elektrolyt- og pH-forstyrrelser samt hypertermi.

Standardbehandling for salicylattoksicitet kan være nyttig i tilfælde af akut overdosering. Hypoglykæmi og væske- og elektrolytforstyrrelser bør korrigeres ved administration af passende behandling. Der skal opretholdes tilstrækkelig nyrefunktion.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatorisk middel ved tarmsygdom. ATC-kode: A 07 EC 02.

Virkningsmekanisme

Asacol indeholder mesalazin, også kendt som 5-aminosalicylsyre, som har en topikal antiinflammatorisk virkning på celler i tarmens slimhinde via mekanismer, som endnu ikke er fuldt klarlagt.

Det er påvist, at Asacol hæmmer LTB4-stimuleret migration af intestinale makrofager ved at begrænse migrationen af makrofager til betændte områder. Derved hæmmes produktionen af pro-inflammatoriske leukotriener (LTB4 og 5-HETE) i tarmvæggens makrofager. Det er påvist, at Asacol aktiverer PPAR-γ-receptorer, der modvirker nuklear aktivering af den inflammatoriske proces i tarmen.

Farmakodynamisk virkning

Asacol tabletterne indeholder en kerne med 1600 mg mesalazin, der er dækket af et overtræk bestående af flere lag. Overtrækket består af et lag af methacrylsyre-methylmethacrylat copolymer (Eudragit S) kombineret med stivelsespartikler oven på et midterlag af alkalisk buffer (som øger hastigheden af lægemidlets udløsning). Overtrækket er designet til at udskyde udløsningen af mesalazin, indtil tarmvæsken når en pH på 7. Stivelsen kan fordøjes af tarmbakterier som giver en ekstra udløsningsmekanisme af mesalazin fra den overtrukne tablet. Den systemiske biotilgængelighed/plasmakoncentrationen af mesalazin er derfor ikke af relevans for den terapeutiske virkning, men snarere et kriterie for sikkerhed.

Risikoen for kolorektal cancer (CRC) er let forøget ved colitis ulcerosa.

De virkninger, der er set med mesalazin i eksperimentelle modeller og patientbiopsier, understøtter, at mesalazin forebygger colitis-associeret CRC via nedregulering af såvel de inflammationsafhængige og -uafhængige inflammatoriske signalbaner, der er involveret i udviklingen af colitis-associeret CRC. Data fra metaanalyser af populationer med både remission og recidiv viser imidlertid inkonsekvent klinisk information om benefit/risk-forholdet af mesalazin, hvad angår karcinogenesen af colitis ulcerosa.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Mild til moderat akut colitis ulcerosa*

Indikationen blev undersøgt i et randomiseret, aktivt kontrolleret, dobbeltblindet, multicenter, noninferioritets-induktionsstudie med 817 patienter, der fik 3,2 g mesalazin dagligt i 8 uger.

Ved uge 8 havde 22,4 % af per-protokol-patienterne behandlet med Asacol 1600 mg tabletter med modificeret udløsning og 24,6 % af patienterne behandlet med mesalazin 400 mg tabletter opnået klinisk og endoskopisk remission. Den ujusterede forskel mellem grupperne var 2,2 % (95 % konfidensinterval: –8,1 % op til 3,8 %). Under hensyntagen til den prædefinerede noninferioritetsmargin på –10 % blev behandling en gang dagligt med Asacol 1600 mg tabletter med modificeret udløsning vurderet at være noninferiør i forhold til mesalazin 400 mg tabletter to gange dagligt, i at opnå induktion af klinisk og endoskopisk remission.

I alt 10,3 % af de patienter, der blev behandlet med Asacol 1600 mg tabletter med modificeret udløsning, og 9,8 % af de patienter, der fik mesalazin 400 mg tabletter, rapporterede om behandlingsrelaterede bivirkninger. Incidensen af alvorlige bivirkninger i begge behandlingsgrupper var 2,0 % kontra 1,7 %.

*Vedligeholdelse*

727 patienter deltog i en ublindet forlængelse af induktionsstudiet. I alt 243 patienter, som ikke havde vist respons ved uge 8, indgik i en forlænget induktionsperiode på 8 uger med en daglig dosis på 4,8 g.

Den daglige dosis af Asacol i vedligeholdelsesfasen blev tildelt ud fra induktionsresultaterne ved uge 8 eller uge 12. Patienter i klinisk remission (202) fik 1600 mg/dag, mens patienter med et klinisk respons (274) fik 3,2 g/dag. Patienter uden indledningsvist respons ved uge 8, som viste respons efter yderligere 8 uger med 4,8 g Asacol om dagen (199), fortsatte med at få 4,8 g i endnu 22 uger.

Ved uge 38 var remissionen vedligeholdt med 1600 mg/dag hos 70,3 % (142/202) af patienterne. Yderligere 33,9 % (93/274) og 30,7 % (61/199) af patienterne i grupperne med doser på hhv. 3,2 g/dag og 4,8 g/dag oplevede klinisk remission på et senere tidspunkt.

Incidensen af alvorlige bivirkninger i den ublinde forlængelse var lav og uafhængig af den daglige dosis med 5,0 % (10/202), 4,4 % (12/274) og 1,5 % (3/199) af patienterne i de grupper, der fik daglige doser på hhv. 1,6; 3,2 og 4,8 g.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Asacol tabletter har en modificeret udløsning af mesalazin, som først starter ved en pH over 7; dvs. i den terminale ileum og colon. Data vedrørende urinudskillelsen over 60 timer viser, at cirka 31 % af en oral dosis (i fastende tilstand) absorberes.

En enkelt dosis af Asacol 1600 mg tabletter med modificeret udløsning hos raske frivillige i fastende tilstand resulterede i en 1,5-folds stigning i mesalazins Cmax og en 1,5-folds stigning i AUC sammenlignet med ikke-fastende tilstand.

Fordeling

Cirka 43 % af mesalazin og 78 % af N-acetylmesalazin bindes til plasmaproteiner.

Cirka 75 % af den administrerede dosis bliver i tarmlumen og slimhindevævene. Det gennemsnitlige tilsyneladende distributionsvolumen (Vdw) var 12,1 l/kg. Der er påvist lave koncentrationer af mesalazin og N-acetylmesalazin i human mælk. Den kliniske betydning af dette er ikke klarlagt.

Biotransformation

Mesalazin metaboliseres både af tarmslimhinden og leveren til den inaktive metabolit N-acetylmesalazin. Data vedrørende urinudskillelsen viser, at > 95 % af den absorberede dosis udskilles som metabolitter.

Elimination

Mesalazin elimineres primært via urin og fæces i form af mesalazin og dets N-acetyl-metabolit. Cirka 23 % af dosis blev genfundet i urinen inden for 60 timer ved administration i ikke-fastende tilstand og 31 % ved administration i fastende tilstand (enkelt dosis af 1600 mg tablet). Mesalazins gennemsnitlige eliminationshalveringstid var 20 timer (interval: 5 til 77 timer).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der findes ikke andre prækliniske data af relevans til ordinerende læge end dem, der allerede er nævnt i andre punkter af dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Magnesiumstearat (E470B)

Methacrylsyre-methylmethacrylat copolymer (1:2)

Triethylcitrat

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Macrogol

Mikrokrystallinsk cellulose

Glycerolmonostearat 40-55

Hypromellose

Majsstivelse

Polysorbat 80

Kaliumdihydrogenphosphat

Kolloid vandfri silica

Natriumstivelsesglycolat (type A)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 24 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69027

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. februar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. august 2023