

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ASACOL 400 tablet, maagsapresistente tabletten 400 mg
ASACOL 800 tablet, maagsapresistente tabletten 800 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per maagsapresistente tablet 400 mg resp. 800 mg mesalazine.

Hulpstof o.a.: lactose

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van lichte tot matige colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven.

Behandeling van licht tot matig actieve vormen van de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan, voor zover de ziekte zich beperkt tot het colon.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Colitis Ulcerosa:

Bij acute fase: De dosering voor volwassenen bedraagt 2400 tot maximaal 4800 mg per dag, in 3-4 doses.

Onderhoudsbehandeling: de dosering voor volwassenen bedraagt 800 tot maximaal 2400 mg per dag, verdeeld over 3 doses.

Ziekte van Crohn:

Bij acute fase: De dosering voor volwassenen bedraagt maximaal 4800 mg per dag in 3-4 doses.

Onderhoudsbehandeling: de dosering voor volwassenen bedraagt maximaal 2400 mg per dag, verdeeld over 3 doses.

Oudere patiënten: de normale doseringen zoals voor volwassenen kunnen worden gebruikt, tenzij sprake is van een verminderde nierfunctie.

Asacol mag niet gebruikt worden bij ernstige lever- en nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is slechts beperkte documentatie beschikbaar over een effect bij kinderen (leeftijd 6-18 jaar).

Kinderen van 6 jaar en ouder:

Acute fase: Dosis moet individueel bepaald worden, te starten met 30-50 mg/kg/dag verdeeld over meerdere doses. De maximale dosis is 75 mg/kg/dag, verdeeld over meerdere doses. De totale dosis mag niet meer dan 4 g per dag bedragen.

Onderhoudsbehandeling: Dosis moet individueel bepaald worden, te starten met 15-30 mg/kg/dag verdeeld over meerdere doses. De totale dosis mag niet meer dan 2 g per dag bedragen.

Het wordt algemeen aanbevolen dat de helft van de dosis voor volwassenen gegeven kan worden aan kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg en de volwassen dosis aan kinderen met een lichaamsgewicht boven de 40 kg.

Wijze van toediening

De tabletten mogen niet gebroken worden maar dienen in hun geheel te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor salicylaten.
- Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen
- Bestaande zweren van maag en twaalfvingerige darm
- Verhoogde neiging tot bloeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan en tijdens de behandeling dient een controle van het bloed (differentiaal bloedtelling, leverfunctie parameters zoals ALT of AST, serum creatinine) en de urine (dip sticks) te worden verricht, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht. Als richtsnoer wordt een controle 14 dagen na het begin van de behandeling aanbevolen en daarna nog twee- of driemaal met tussenpozen van 4 weken.

Wanneer de bevindingen normaal zijn, dient er om de 3 maanden een controle te worden verricht.

Wanneer er andere verschijnselen optreden, dient er onmiddellijk een controle plaats te vinden.

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).

Longfunctiestoornissen:

Zoals met alle salicylzuur-derivaten is voorzichtigheid geboden bij patiënten met astma vanwege overgevoeligheidsreacties.

Nierfunctiestoornissen

Asacol wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfunctiestoornissen en voorzichtigheid dient betracht te worden bij patiënten met een verhoogde bloed-ureum spiegel of met proteïnurie.

Bij patiënten die nierfunctiestoornissen krijgen gedurende de behandeling, moet men denken aan niertoxiciteit door mesalazine. Behandeling met Asacol moet onmiddellijk gestaakt worden als er tekenen zijn van nierfunctiestoornissen en patiënten dienen zo spoedig mogelijk hun arts te raadplegen.

Bij gebruik van mesalazine zijn gevallen van nefrolithiase gemeld, inclusief stenen met een mesalazinegehalte van 100%. Er wordt aangeraden om tijdens de behandeling voor voldoende vochtinname te zorgen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Bloeddyscrasie

Zeer zelden is ernstige bloeddyscrasie gerapporteerd. Hematologisch onderzoek (waaronder een volledig bloedbeeld) zou voor aanvang van en tijdens de behandeling moeten uitgevoerd worden, volgens het oordeel van de arts. Deze procedure dient vooral gevolgd te worden bij patiënten die tekenen en symptomen ontwikkelen die lijken te wijzen op bloeddyscrasie, zoals onverklaarbare bloeding, hematomen, purpura, anemie, aanhoudende koorts of een zere keel.

Behandeling met Asacol moet onmiddellijk gestaakt worden wanneer er een vermoeden of bewijs is van bloeddyscrasie. Patiënten dienen dan zo spoedig mogelijk hun arts te raadplegen.

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.

Overgevoeligheid voor sulfasalazine

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor preparaten die sulfasalazine bevatten, dienen zorgvuldig te worden bewaakt bij het begin van een behandelingskuur. Bij het optreden van acute symptomen van intolerantie, zoals krampen, acute buikpijn, koorts, hevige hoofdpijn en huiduitslag, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

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.

De Asacol tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen Asacol in tabletvorm niet te gebruiken.

Tabletten in de stoelgang: er is een beperkt aantal meldingen van intacte tabletten in de stoelgang. Wat echter intacte tabletten lijken, blijken veelal lege omhullingen te zijn van de tabletomhulling. De Asacol tabletten geven echter hun inhoud vrij, zelfs wanneer de coating niet (volledig) is opgelost. Vanaf pH 7 ontstaan er openingen in de coating waardoor mesalazine continu wordt afgegeven. Vanaf dat moment is het proces onomkeerbaar en daarom wordt mesalazine verder continue afgegeven onafhankelijk van de intestinale pH. Wanneer dit echter herhaaldelijk optreedt, dient de patiënt de arts te raadplegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mesalazine kan de immuunsuppressieve werking van azathioprine en 6-mercaptopurine verhogen. De bloedwaarden, met name van leukocyten en lymfocyten, dienen regelmatig gecontroleerd te worden wanneer een dergelijke combinatietherapie wordt geïnitieerd (zie rubriek 4.4).

De bloedsuikerspiegel-verlagende werking van sulfonylureum-derivaten en door coumarine veroorzaakte gastro-intestinale bloedingen kunnen worden versterkt, evenals de toxiciteit van methotrexaat.

De uricosurische werking van probenecide en sulfinpyrazon en de diuretische werking van furosemide en spironolacton kunnen verminderd worden.

De antituberculose werking van rifampicine kan worden afgezwakt.

Op theoretische gronden dient voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdige toediening van orale anti-coagulantia.

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige gebruik van mesalazine met bekende nefrotoxische stoffen, inclusief niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's) en azathioprine, omdat deze een verhoogde kans kunnen geven op bijwerkingen van de nieren. Echter, tot op heden zijn bijwerkingen gerelateerd aan zulke interacties niet gemeld (zie ook rubriek 4.4).

Preparaten zoals lactulose die de pH van de darminhoud verlagen kunnen de vrijgifte van mesalazine uit Asacol maagsapresistente tabletten verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Beperkte ervaring met mesalazine tijdens de zwangerschap toont geen verhoogd risico aan op congenitale afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit. Mesalazine passeert de placenta maar de concentratie is lager dan bij de moeder.

Dierstudies geven geen aanwijzingen voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Asacol mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden als dit specifiek wordt geïndiceerd.

Borstvoeding

Mesalazine wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. De geacetyleerde vorm van mesalazine wordt in hogere concentratie uitgescheiden in de moedermelk. Er is melding van sporadische acute diarree bij zuigelingen die borstvoeding kregen. Bij een beslissing over het geven van borstvoeding tijdens gebruik van Asacol moeten de voordelen van de borstvoeding worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens

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

Hierover zijn geen gegevens bekend. Bij het besturen van voertuigen en bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met het incidentele optreden van bijwerkingen als duizeligheid en hoofdpijn.

4.8 Bijwerkingen

Frequentie van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende vaak voorkomende bijwerkingen zijn gerapporteerd: hoofdpijn (17,8%), nausea (8,4%), dyspepsie (7,5%), buikpijn (4,3%), duizeligheid (4,0%), huiduitslag (2,8%), overgeven (2,5%), arthralgie (2,3%), diarree (1,8%) en koorts door het geneesmiddel.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: anemie

Zelden: bloedafwijkingen, beenmergdepressie met leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie, aplastische anemie en agranulocytose (zie ook rubriek 4.4)

Niet bekend: verhoogde methemoglobine-spiegel

** dit kan omkeerbaar zijn bij staken van de behandeling

*** bij patiënten met reeds bestaande huidaandoeningen zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem worden ernstigere reacties gemeld.

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).

Mesalazine-geïnduceerde nefrotoxiciteit (wat omkeerbaar kan zijn bij staken van de behandeling), moet vermoed worden wanneer patiënten nierfunctiestoornissen ontwikkelen tijdens de behandeling (zie ook rubriek 4.4).

Om bloeddyscrasie als gevolg van de ontwikkeling van beenmergdepressie te voorkomen, moeten de patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden (zie ook rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van immuunsuppressieve geneesmiddelen zoals azathioprine en 6-mercaptopurine kan het ontstaan van leukopenie bevorderen (zie ook rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van NSAID's en azathioprine kan het risico van nierproblemen verhogen (zie rubriek 4.5).

4.9 Overdosering

Gezien de farmacokinetische eigenschappen van mesalazine, zijn zelfs na toediening van zeer grote hoeveelheden niet direct vergiftigingsverschijnselen te verwachten. Klinische gegevens ontbreken echter. Voorzichtigheid is daarom geboden, ook ten aanzien van eventuele gastro-intestinale effecten. In principe kan men ervan uitgaan dat dezelfde symptomen kunnen optreden die van salicylaatvergiftiging bekend zijn (de behandeling ervan staat tussen haakjes) zoals:

- mengvorm van acidose-alkalose (herstel van het zuur-base evenwicht om de toestand onder controle te krijgen, en electrolytensubstitutie);
- hyperventilatie;
- longoedeem;
- dehydratie door hevig transpireren en braken (vloeistof toedienen);
- hypoglycemie (glucose toedienen);
- CZS stoornissen en hypothermie.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

Er is geen bekend antigif.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: maagdarmmiddelen, ATC-code: A07EC02

Farmacodynamische effecten

Onderzoek naar het werkingsmechanisme van salazosulfapyridine, dat wordt gebruikt bij de behandeling van colitis ulcerosa en ziekte van Crohn, heeft uitgewezen dat de stof in het colon wordt gesplitst in twee metabolieten: 5-aminosalicylzuur (mesalazine) en sulfapyridine. Naar de huidige inzichten zou de therapeutische werkzaamheid van salazosulfapyridine te danken zijn aan mesalazine als enige biologisch actieve metaboliet, terwijl sulfapyridine hoogstwaarschijnlijk juist verantwoordelijk zou zijn voor een groot deel van de bijwerkingen van de salazosulfapyridine-therapie.

Mesalazine oefent waarschijnlijk een directe ontstekingsremmende invloed uit op de pathologische veranderingen in het bindweefsel van de darmwand. Door nauwgezet opvolgen van de dosering kan zo het ziekteproces tot stilstand worden gebracht.

Mesalazine komt vrij uit de maagsapresistente tablet in het terminale ileum en het colon.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Asacol tabletten zijn gecoat met een polymeer (Eudragittm S), waardoor het actief bestanddeel wordt afgegeven wanneer de pH in het darmlumen hoger dan 7 is, met andere woorden in het terminale ileum en het colon. Asacol tabletten zijn ontwikkeld met het oog op het beperken van absorptie uit de digestieve tractus.

Absorptie

Een variabel gedeelte (5-35%) van het toegediende mesalazine (5-ASA) wordt geabsorbeerd. Een systemisch effect kan dan ook niet geheel uitgesloten worden.

Distributie

5-ASA en Ac-5-ASA passeren de bloed-liquor barrière niet; de eiwitbinding van 5-ASA is ongeveer 50%, van Ac-5-ASA ongeveer 80%.

Biotransformatie

5-ASA wordt voornamelijk in de darmwand, maar ook in de lever geacetyleerd tot Ac-5-ASA. Slechts een klein gedeelte van 5-ASA wordt in andere metabolieten omgezet (bv. door hydroxylering).

Eliminatie

De plasma-halfwaardetijd van 5-ASA is ongeveer 1 uur. De plasma-halfwaardetijd van Ac-5-ASA bedraagt meerdere uren. Beide stoffen worden met de urine en faeces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De effecten in niet-klinische onderzoeken werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger werden bevonden dan de maximale humane blootstelling, waardoor dit weinig betekenis had voor het klinische gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat (E570b), talk, polyvidon, colloïdaal siliciumoxide, Eudragit S, triethylcitraat (E1505), ijzeroxide geel (E172) ijzeroxide rood (E172), polyethyleenglycol 6000.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beneden 25°C en in de originele verpakking bewaren. Buiten bereik en zicht van kinderen bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doos met 90 tabletten Asacol 400 in blisterverpakking. Kartonnen doos met 90 tabletten Asacol 800 in blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De tabletten mogen niet gebroken worden i.v.m. de maagsapresistente omhulling, doch dienen heel te worden doorgeslikt.

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Asacol 400 tablet: RVG 11737
Asacol 800 tablet: RVG 18636.

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

Asacol 400 tablet:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 1987
Datum van laatste verlenging: 25 maart 2017

Asacol 800 tablet:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 1996
Datum van laatste verlenging: 16 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 januari 2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het college ter beoordeling van geneesmiddelen (<http://www.cb-g-meb.nl>).