

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Asacol 1600 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene: 1600 mg de mesalazina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistentes.

Comprimidos recubiertos, de color rojo-marrón, oblongos cuyas dimensiones son 23 x 11 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa.

Tratamiento de la fase aguda de la colitis ulcerosa leve a moderada. Tratamiento de mantenimiento de la remisión.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos, y personas de edad avanzada incluidos (>65 años)

La dosificación deberá ajustarse en función de la gravedad y de la respuesta del paciente.

Fase aguda de la enfermedad: en caso de brote de la enfermedad, la dosis diaria puede incrementarse hasta 4800 mg, ingeridos en una misma toma o dividido en 2-3 tomas durante el día.

Una vez se ha alcanzado la remisión, la dosis debe ser reducida gradualmente dentro de un período de tiempo de entre 8 a 16 semanas.

La mejoría puede esperarse dentro de 2-3 semanas, la remisión normalmente ocurre dentro de un período de tiempo de 8 a 16 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 1600 mg administrados una vez al día.

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios en población de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad del empleo de Asacol en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración: vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros preferiblemente con un poco de agua. No se deben masticar, aplastar ni romper antes de tragárselos. Los comprimidos se pueden tomar con o sin comida. Si se ha olvidado tomar una o más dosis, la siguiente dosis se debe tomar a su hora habitual.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad conocida a los salicilatos.
- Deterioro hepático grave

Deterioro renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deberían realizarse análisis de sangre (recuento sanguíneo diferencial, parámetros de función hepática tales como ALT y AST, creatinina en suero) y el estado del sistema urinario debería determinarse (tiras reactivas) antes y durante el tratamiento, a criterio del médico. Como pauta general, se recomiendan controles de seguimiento 14 días después del comienzo del tratamiento, y posteriormente otras dos o tres revisiones a intervalos de 4 semanas.

Si los resultados son normales, deberían hacerse controles periódicos cada 3 meses. Si aparecen síntomas adicionales deberían hacerse controles inmediatamente.

Deterioro renal

Asacol no debe usarse en pacientes con deterioro renal. Se debe sospechar la toxicidad renal inducida por Asacol si la función renal se ve afectada durante el tratamiento y éste debe interrumpirse inmediatamente.

Se recomienda que la función renal se controle antes y repetidamente durante el tratamiento con Asacol.

Nefrolitiasis

Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, lo que incluye la aparición de cálculos con un contenido de mesalazina del 100%. Se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.

La mesalazina puede producir un cambio de color de la orina de color rojo-marrón tras el contacto con lejía de hipoclorito de sodio (por ejemplo, en los inodoros limpiados con ciertas lejías que contienen hipoclorito de sodio).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el tratamiento de mesalazina.

La administración de mesalazina debe suspenderse ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como exantema cutáneo, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Discrasia sanguínea:

Muy raramente se han notificado casos graves de discrasia sanguínea. El tratamiento con Asacol se debe interrumpir inmediatamente si existe la sospecha o evidencia de discrasia sanguínea (signos inexplicables de sangrado, contusiones, púrpura, anemia, fiebre persistente o dolor de garganta), y los pacientes deben consultar a su médico inmediatamente.

Deterioro hepático

Se ha informado de un aumento de los niveles de enzimas hepáticas en pacientes que toman preparados que contienen Asacol. Se recomienda precaución si se administra Asacol a pacientes con deterioro hepático.

Reacciones de hipersensibilidad cardíaca

Raramente se han notificado reacciones de hipersensibilidad cardíaca (mio- y pericarditis) inducidas por Asacol. Si existe alguna sospecha de hipersensibilidad cardíaca inducida por mesalazina, no se debe volver a utilizar Asacol. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de mio- o pericarditis de causa alérgica, independientemente de su origen.

Hipertensión intracraneal idiopática

Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral) en pacientes que reciben mesalazina. Debe advertirse a los pacientes de los signos y síntomas de hipertensión intracraneal idiopática, incluyendo dolor de cabeza intenso o recurrente, alteraciones visuales o acúfenos. Si se produce hipertensión intracraneal idiopática, debe considerarse la interrupción del tratamiento con mesalazina.

Enfermedad pulmonar

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deberían ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento con Asacol.

Hipersensibilidad a sulfasalazina

Los pacientes con historial de reacciones adversas al tratamiento con sulfasalazina deben mantenerse bajo estrecha vigilancia médica. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparecen síntomas agudos de intolerancia tales como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza grave y erupción.

Ulceras gástricas y duodenales

Se recomienda precaución cuando se trata a pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa.

Población pediátrica

Sólo hay documentación limitada del efecto en los, ver sección 4.2.

Adevertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Hay evidencia de que la mesalazina podría disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina.

Se recomienda precaución en los pacientes que están en tratamiento concomitante con conocidos agentes nefrotóxicos, incluidos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), azatiopirina, o metrotexato ya que pueden aumentar el riesgo de reacciones renales adversas.

En los pacientes que están en tratamiento concomitante con azatiopirina, o 6-mercaptopurina o tioguanina, debería tenerse en cuenta un posible aumento de los efectos mielosupresores de azatiopirina, 6-mercaptopurina o tioguanina. Consecuentemente, se puede producir una infección potencialmente peligrosa para la vida. Los pacientes deben ser vigilados de cerca para detectar signos de infección y mielosupresión. Se deben monitorizar regularmente (semanalmente) los parámetros hematológicos, especialmente los leucocitos, trombocitos y el recuento de células linfáticas, sobre todo al inicio de tal combinación terapéutica, ver sección 4.4. Si los glóbulos blancos están estables después de un mes, parece justificado el seguimiento cada 4 semanas durante las próximas 12 semanas y después de monitorización cada 3 meses.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Asacol durante el embarazo. Sin embargo los datos sobre un número limitado de embarazadas expuestas indican que la mesalazina no tiene efectos adversos sobre el embarazo o sobre la salud del feto/recién nacido. Hasta la fecha no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes.

En un caso aislado, después de un uso prolongado de altas dosis de mesalazina (2-4 g, vía oral) durante el embarazo, se informó de fallo renal en el recién nacido.

Los estudios en animales con mesalazina oral no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Durante el embarazo, Asacol sólo debería ser usado si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Lactancia

El ácido N-acetil-5-aminosalicílico y en menor grado la mesalazina son excretados en la leche materna. No se ha determinado el significado clínico de este efecto. Hasta la fecha sólo existe una limitada experiencia durante la lactancia en mujeres. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad tales como diarrea en el niño. Por lo tanto, Asacol sólo debería ser usado durante la lactancia si el beneficio potencial supera el posible riesgo. Si el niño desarrolla diarrea, la lactancia debería interrumpirse.

Fertilidad

No se han observado efectos en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Asacol en la capacidad de conducir y el uso de máquinas. Se considera que la influencia que tiene Asacol en estas habilidades es insignificante.

4.8. Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas en órganos específicos que afectan al corazón, pulmones, hígado, riñones, páncreas, piel y tejido subcutáneo. Los eventos adversos relacionados con los fármacos más frecuentes en el programa de desarrollo clínico son los siguientes: cefalea (1,7%), hematuria (1,7%), dolor abdominal (1,5%), colitis ulcerosa (1,5%) y proteinuria (1,5%).

El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparecen síntomas agudos de intolerancia tales como espasmos abdominales, dolor agudo abdominal, fiebre, fuerte dolor de cabeza y erupción cutánea.

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados a la administración de mesalazina (ver sección 4.4).

b) Resumen tabulado de los efectos adversos

Los efectos indeseables reportados de estudios clínicos y otras fuentes se enumeran a continuación: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) muy raros ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles)

Clasificación por Órganos y sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)	Muy raras (< 1/10.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia (como parte de una reacción alérgica)		Alteraciones del recuento en sangre (anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia) discrasia de la sangre	
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de hipersensibilidad tales como exantema alérgico, fiebre medicamentosa, síndrome de lupus eritematoso, pancolitis	
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia	Cefaleas, mareos,	Neuropatía periférica	Hipertensión intracraneal idiopática (ver sección 4.4)
Trastornos cardíacos			Miocarditis, pericarditis		
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos				Reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis, eosinofilia pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis), neumonía intersticial, neumonía eosinofílica, enfermedades del pulmón.	Pleuresía

Trastornos gastrointestinales	Dispepsia		Náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, vómitos	Pancreatitis aguda	
Trastornos hepatobiliares				Cambios en los parámetros de función hepática (aumento en transaminasas y parámetros de colestasis), hepatitis, hepatitis colestática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Urticaria y prurito	Fotosensibilidad*	Alopecia	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos				Mialgia, artralgia	Síndrome tipo lupus con pericarditis y pleuropericarditis como síntomas prominentes, así como erupción y artralgia
Trastornos renales y urinarios				Deterioro de la función renal incluyendo casos de nefritis intersticial aguda y crónica, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, insuficiencia renal que puede ser reversible con una interrupción temprana.	Nefrolitiasis#
Trastornos del sistema reproductor y mama				Oligospermia (reversible)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de		Pirexia, dolor en el pecho			

administración					
Investigaciones					Aumento de la creatinina en sangre, pérdida de peso, disminución del aclaramiento de la creatinina, aumento de la amilasa, aumento de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos, aumento de la lipasa, incremento del nitrógeno ureico en plasma.

* Ver sección c)

Véase la sección 4.4 si desea más información

c) Descripción de efectos adversos seleccionados

Un número desconocido de los efectos adversos anteriormente descritos están asociados probablemente a la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente más que a la medicación con Asacol. Esto es especialmente cierto para los efectos adversos gastrointestinales, artralgia y alopecia.

Para evitar la discrasia sanguínea como resultado de la depresión de la médula ósea, se debe controlar a los pacientes con cuidado, ver sección 4.4.

Se puede producir una infección potencialmente mortal si se administra, de forma concomitante, mesalazina con otros fármacos inmunosupresores, como la azatioprina 6-MP o tioguanina, ver sección 4.5.

Fotosensibilidad: Se han notificado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.

d) Población pediátrica

Existe solamente experiencia limitada sobre la seguridad del uso de comprimidos de Asacol en la población pediátrica. Se espera que los órganos afectados por posibles reacciones adversas en la población pediátrica sean los mismos que en los adultos (corazón, pulmones, hígado, riñones, páncreas, piel y tejido subcutáneo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La mesalazina es un aminosalicilato, y los signos de toxicidad del salicilato incluyen tinnitus, vértigo, dolor de cabeza, confusión, somnolencia, edema pulmonar, deshidratación como resultado de la sudoración, diarrea y vómitos, hipoglucemia, hiperventilación, alteración del equilibrio electrolítico y del pH de la sangre e hipertermia.

El tratamiento convencional para la toxicidad por salicilato puede ser beneficioso en caso de sobredosis aguda. La hipoglucemia, el desequilibrio de líquidos y electrolitos deben corregirse mediante la administración de la terapia apropiada. Se debe mantener una función renal adecuada

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes anti-inflamatorios intestinales. Código ATC: A07EC02

Mecanismo de acción

Asacol contiene mesalazina, también conocida como ácido 5-aminosalicílico, que ejerce un efecto antiinflamatorio tópico sobre las células de la mucosa intestinal, mediante un mecanismo que no ha sido totalmente aclarado.

Asacol ha demostrado que inhibe la migración de los macrófagos intestinales estimulada por LTB4, mediante la restricción de la migración de los macrófagos a las áreas inflamadas, y así puede reducir la inflamación intestinal. Se inhibe la producción de leucotrienos pro-inflamatorios (LTB4 y 5-HETE) en los macrófagos de la pared intestinal. Se ha demostrado que Asacol activa a los receptores PPAR- γ que contrarrestan la activación nuclear de las respuestas inflamatorias intestinales.

Efectos farmacodinámicos

En condiciones experimentales, mesalazina inhibe a la ciclooxigenasa y, por lo tanto, la liberación de tromboxano B2 y prostaglandina E2, pero el significado clínico de este efecto es aún incierto. Mesalazina inhibe la formación del factor activador plaquetario (PAF).

Mesalazina posee acción antioxidante; se ha observado que reduce la formación de productos que reaccionan con oxígeno y la captura de radicales libres.

Eficacia clínica y seguridad

Colitis ulcerosa aguda leve a moderada

Esta indicación fue investigada para la fase de inducción de la enfermedad activa en un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico y de inducción de no inferioridad, con 817 pacientes que recibieron 3,2g de mesalazina diariamente durante 8 semanas.

En la semana 8, el 22,4% de los pacientes tratados por protocolo con Asacol 1600 mg comprimidos gastrorresistentes y el 24,6% de los tratados con comprimidos de mesalazina 400 mg lograron la remisión clínica y endoscópica. La diferencia no ajustada entre los grupos fue del 2,2% (intervalo de confianza del 95%: - 8,1% hasta el 3,8%). Teniendo en cuenta el margen de no-inferioridad predefinido del - 10%, se consideró que la dosis diaria de comprimidos gastrorresistentes con Asacol 1600mg no eran inferiores a las dos dosis diarias de comprimidos de mesalazina 400mg en la inducción de la remisión clínica y endoscópica.

Un total de 10,3% de los pacientes tratados con comprimidos gastrorresistentes con Asacol 1600 mg y un 9,8% de los pacientes que recibieron comprimidos de mesalazina 400 mg informaron eventos adversos relacionados con el tratamiento. La incidencia de eventos adversos graves en ambos grupos de tratamiento fue del 2,0% versus el 1,7%.

Mantenimiento

El estudio clínico de no inferioridad incluyó una fase de extensión abierta para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de TP05 1600 mg a distintas dosis así como el mantenimiento de la remisión.

727 pacientes participaron en un estudio de extensión abierto del estudio de inducción. Un total de 243 pacientes que no mostraron respuesta en la semana 8 participaron en una extensión del período de inducción de 8 semanas con una dosis diaria de 4,8g.

La dosis diaria de Asacol en la fase de mantenimiento se asignó en función de los resultados de la inducción de 8 o 12 semanas. Los pacientes en remisión clínica (202) recibieron 1,6 g/día mientras que los pacientes con una respuesta clínica (274) recibieron 3,2 g/día. Los pacientes que durante las 8 primeras semanas no fueron respondedores y sí que lo fueron a las 8 siguientes semanas recibiendo la dosis de 4,8g Asacol por día (199), permanecieron en 4,8g durante otras 22 semanas.

A las 38 semanas, el 70,3% (142/202) de los pacientes que recibieron la dosis de 1,6 g/día se mantuvieron en la fase de remisión. El 33,9% adicional (93/274) y el 30,7% (61/199) de los pacientes que se encontraban en los grupos de dosis de 3,2 g/día y 4,8 g/día, respectivamente, lograron una remisión clínica posterior.

La incidencia de eventos adversos graves en el estudio de extensión abierto de mantenimiento fue baja e independiente de la dosis diaria, con un 5,0% (10/202), 4,4% (12/274) y 1,5% (3/199) de los pacientes afectados en los grupos de dosis de 1,6,3,2 y 4,8 g/día.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los comprimidos de Asacol están diseñados para dar lugar a una liberación modificada de mesalazina a partir de un pH superior a 7, es decir, dentro del ileon terminal y el colon. Aproximadamente el 30 % de una dosis, administrada vía oral, se absorbe según datos de excreción urinaria durante 60 horas.

Una dosis única de Asacol 1600 mg comprimidos gastrorresistentes, administrada a voluntarios sanos en ayunas, produjo un aumento de 1,5 veces en la Concentración plasmática máxima (Cmax) y de 1,5 veces en el área bajo la curva (AUC) con respecto al estado nutricional.

Distribución

Aproximadamente el 43% de mesalazina y el 78% de N-acetil mesalazina se unen a las proteínas plasmáticas.

Aproximadamente el 75 % de la dosis administrada permanece en el lumen intestinal y el tejido mucoso. El volumen aparente medio de distribución (Vdw) fue de 12,1 L/kg. Se han detectado bajas concentraciones de mesalazina y N-acetil mesalazina en la leche materna humana. No se ha determinado el significado clínico de este hallazgo.

Biotransformación

La mesalazina es metabolizada tanto por la mucosa intestinal como por el hígado hasta convertirse en el metabolito inactivo N-acetil mesalazina. En base a los datos de excreción urinaria, la dosis absorbida se excreta en forma de metabolitos >95%.

Eliminación

La eliminación de la mesalazina tiene lugar esencialmente por vía urinaria y fecal en forma de mesalazina y de su metabolito N-acetil metabolito. Alrededor del 23% de la dosis administrada se recuperó en la orina durante las 60 h después de la administración de Asacol con alimentación y el 31% se recuperó trás la

administración en estado de ayunas (una sola dosis de 1600 mg comprimidos). La semivida de eliminación media de mesalazina fue de 20 horas (rango: 5 a 77 horas).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de la experimentación preclínica, basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, carcinogenicidad o toxicidad sobre la reproducción, no revelaron riesgos especiales para el ser humano.

Se ha observado toxicidad renal en estudios de toxicidad a dosis repetidas con la administración de dosis elevadas de mesalazina. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Esterato de magnesio (E 470B)

Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2)

Citrato de trietilo

Óxido férrico amarillo (E 172)

Óxido férrico rojo (E 172)

Macrogol

Celulosa microcristalina

Monoestearato de glicerol (40-55)

Hipromelosa

Almidón de maiz

Polisorbato 80

Dihidrogeno fosfato de potasio

Anhidra sílice coloidal

Carboximetilalmidón sódico (tipo A).

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

blíster de PVC/Al de 30, 60 o 90 comprimidos.

Puede ser que no todos los tamaños de envase se encuentren comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No existen requisitos especiales de eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tillotts Pharma Spain, S.L.U.
Travessera de Gràcia 58, 5º 3^a
08006 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2025