

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Asacol 400 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 400 mg Mesalazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 76.4 mg Lactose, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten

Überzogene, rot/braune längliche Tabletten mit einer Größe von $15 \times 6 \times 7$ mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren zur:

- Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa.
- Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

- Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa:
3-mal täglich 2-3 Tabletten (2400 mg – 3600 mg Mesalazin/Tag)
- Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs:
3-mal täglich 1-2 Tabletten (1200 mg – 2400 mg Mesalazin/Tag).
Die Einnahme kann auch als Einzeldosis (3 bis 6 Tabletten) erfolgen.

Ältere Patienten

Außer bei schwerwiegend beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion kann die normale Dosierung für Erwachsene verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Studien mit älteren Patienten wurden nicht durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur begrenzte Informationen zur Anwendung und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 18 Jahre).

Kinder ab 6 Jahren

- *Akuter Schub*: Gemäss individueller Situation, beginnend mit 30-50 mg/kg/Tag über mehrere Dosen verteilt. Maximale Dosis: 75 mg/kg/Tag über mehrere Dosen verteilt. Die Gesamtdosis sollte 4.0 g/Tag nicht überschreiten (maximale Dosierung für Erwachsene).
- *Rezidivprophylaxe*: Gemäss individueller Situation, beginnend mit 15-30 mg/kg/Tag über mehrere Dosen verteilt. Die Gesamtdosis sollte 2.0 g/Tag nicht überschreiten (empfohlene Dosierung für Erwachsene).

Generell wird empfohlen, Kinder bis zu einem Körpergewicht von 40 kg mit der halben Dosierung für Erwachsene zu behandeln, und bei Kindern über 40 kg die normale Dosierung für Erwachsene vorzusehen.

Art der Anwendung

Oral.

Die Tabletten sind vor einer Mahlzeit unzerkaut mit einem Glas Wasser zu schlucken. Sie dürfen vor der Einnahme weder zerkaut, zerquetscht noch zerteilt werden. Wird eine Dosis oder werden mehrere Dosen ausgelassen, ist die nächste Dosis wie gewöhnlich einzunehmen.

Für die Anwendung ist keine zeitliche Begrenzung vorgesehen.

4.3 Gegenanzeige

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Salicylate.
- Schwere Leberfunktionsstörung.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR unter 30 mL/min/1.73 m²).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutuntersuchungen (Differenzialblutbild; Leberfunktionsparameter wie ALT oder AST; Serum-Kreatinin) und Urinstatus (Teststreifen) sollten vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes erhoben werden. Als Richtlinie werden Kontrollen 14 Tage nach Beginn der Behandlung und dann alle 4 Wochen für die nächsten 12 Wochen empfohlen. Bei normalem Befund sind vierteljährliche Kontrolluntersuchungen erforderlich. Beim Auftreten zusätzlicher Krankheitszeichen sollten diese Untersuchungen sofort durchgeführt werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin oder Proteinurie ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, bei denen während der Therapie mit Asacol eine Nierenfunktionsstörung auftritt, sollte an die Möglichkeit einer Mesalazin-induzierten Nephrotoxizität gedacht werden.

Kurze Überwachungsintervalle nach Beginn der Therapie mit Asacol ermöglichen das Erkennen seltener, akuter Nierenfunktionsstörungen. Bei Nachweis einer Nierenfunktionsstörung ist die Behandlung mit Asacol unverzüglich zu beenden und die Patienten sollten umgehend einen Arzt aufsuchen.

Nephrolithiasis

Es wurden Fälle von Nephrolithiasis bei Verabreichung von Mesalazin gemeldet, einschließlich Nierensteinen mit einem Gehalt von 100 % Mesalazin. Es wird empfohlen, während der Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen.

Mesalazin kann nach Kontakt mit Natriumhypochlorit-Bleichmitteln zu einer rotbraunen Verfärbung des Urins führen (z. B. in Toiletten, die mit dem in bestimmten Bleichmitteln enthaltenen Natriumhypochlorit gereinigt wurden).

Schwere Nebenwirkungen der Haut

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlungen berichtet.

Mesalazin sollte beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen wie z. B. Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Dyskrasie

Sehr selten wurde über schwerwiegende Dyskrasie berichtet. Bei Verdacht oder Hinweis auf eine Blutstörung (unerklärliches Bluten, Blutergüsse, kleinleckige Blutungen in der Haut oder den Schleimhäuten, Blutarmut, anhaltendes Fieber oder Halsschmerzen) ist die Behandlung mit Asacol unverzüglich zu beenden und die Patienten sollten umgehend einen Arzt aufsuchen.

Leberfunktionsstörung

Es gibt Berichte über erhöhte Leber-Enzymwerte von Patienten, die Mesalazin-haltige Präparate eingenommen haben. Vorsicht ist geboten, wenn Asacol einem Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verabreicht wird.

Kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen

Mesalazin-induzierte kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myo- und Perikarditis) sind selten unter Asacol beobachtet worden. Bei Verdacht auf eine Mesalazin-induzierte kardiale Überempfindlichkeitsreaktion darf Asacol nicht wieder eingenommen werden. Vorsicht ist geboten in Patienten mit früherer Myo- oder Perikarditis allergischer Genese unabhängig von deren Ursache.

Lungenerkrankung

Patienten mit einer Lungenerkrankung, insbesondere Asthma, sollten während der Behandlung mit Asacol besonders sorgfältig überwacht werden.

Vorbestehendes Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür

Aufgrund theoretischer Überlegungen sollte die Behandlung von Patienten mit vorbestehendem Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür nur mit Vorsicht erfolgen.

Sulfasalazin-bedingte Nebenwirkungen

Bei Patienten mit bekannten Sulfasalazin-bedingten Nebenwirkungen sollte die Therapie unter gezielter ärztlicher Überwachung eingeleitet werden. Bei Auftreten akuter Symptome einer Unverträglichkeit wie Bauchkrämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, starke Kopfschmerzen oder Hautausschlag ist die Behandlung unverzüglich zu beenden.

Tabletten im Stuhl

Es liegen einige Meldungen über intakte Tabletten im Stuhl vor. Bei den beobachteten intakten Tabletten könnte es sich jedoch in manchen Fällen um die leeren Hüllen des Tablettenüberzugs handeln. Falls wiederholt intakte Tabletten im Stuhl beobachtet werden, sollte der Patient den behandelnden Arzt konsultieren.

Ältere Patienten

Die Anwendung bei älteren Patienten sollte mit Vorsicht geschehen und das Präparat sollte nur Patienten mit normaler oder nicht schwerwiegend beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur begrenzte Informationen zur Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 18 Jahre), siehe Abschnitt 4.2.

Kohlenhydrat-Intoleranz

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Asacol nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es gibt schwache Hinweise, dass Mesalazin die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin mindern könnte.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin oder Thioguanin behandelt werden, sollte die Möglichkeit einer Verstärkung des myelosuppressiven Effektes von Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin berücksichtigt werden. Als Folge können lebensbedrohliche Infektionen auftreten. Patienten sollten gezielt auf Anzeichen einer Infektion bzw. Myelosuppression überwacht werden. Besonders bei Einleitung einer solchen Kombinationstherapie und danach sollte regelmäßig (wöchentlich) das Blutbild kontrolliert werden, insbesondere die Leukozyten-, Thrombozyten- und Lymphozytenzahlen (siehe Abschnitt 4.4). Ist die Anzahl der Leukozyten nach einem Monat stabil, erscheint es gerechtfertigt, für die folgenden 12 Wochen die Kontrolluntersuchungs-Intervalle auf 4 Wochen und anschließend auf 3 Monate zu verlängern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Asacol bei schwangeren Frauen vor. Jedoch wurden bei einer begrenzten Anzahl exponierter schwangerer Frauen (627) keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/ Neugeborenen gefunden. Zurzeit sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten verfügbar.

In einem Einzelfall wurde unter Langzeitanwendung einer hohen Dosis Mesalazin (2- 4 g, oral) während der Schwangerschaft Nierenversagen bei einem Neugeborenen beobachtet.

Studien an Tieren mit oraler Mesalazin Applikation zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung. Asacol sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Stillzeit

In der menschlichen Muttermilch wurden niedrige Konzentrationen von Mesalazin und seinem N-Acetyl-Metaboliten nachgewiesen. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache ist nicht bekannt. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen während der Stillzeit bei Frauen vor.

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Durchfall beim Säugling können nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Asacol während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt. Falls der Säugling Durchfall entwickelt, sollte das Stillen beendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Asacol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurde über organspezifische Nebenwirkungen, die Herz, Lungen, Leber, Nieren, Bauchspeicheldrüse, sowie die Haut und das subkutane Gewebe betreffen, berichtet. Bei Auftreten von akuten Symptomen einer Unverträglichkeit wie Bauchkrämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, starke Kopfschmerzen und Hautausschlag muss die Behandlung unverzüglich beendet werden.

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Relevante Nebenwirkungen, die aus acht kontrollierten sowie fünf offenen klinischen Studien mit insgesamt 739 Patienten, die mit Asacol 400 mg magensaftresistenten Tabletten behandelt wurden, von Spontanmeldungen, aus der Literatur sowie aus dem EU Mesalazin Basis Sicherheitsprofil stammen, sind unten aufgelistet. Die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenquelle nicht zuverlässig geschätzt werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1'000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10'000$ bis $< 1/1'000$

Sehr selten: $< 1/10'000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Eosinophilie (als Teil einer allergischen Reaktion).

Sehr selten: Verändertes Blutbild (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Arzneimittelfieber.

Sehr selten: Lupus erythematosus Syndrom, Pancolitis.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Häufig: Schwindel.

Gelegentlich: Parästhesie.

Sehr selten: Periphere Neuropathie.

Herzerkrankungen

Selten: Myokarditis, Perikarditis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Husten.

Sehr selten: Allergische und fibrotische Lungenreaktionen (einschließlich Bronchospasmus, Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Lungeninfiltration, Pneumonitis), interstitielle Pneumonie, eosinophile Pneumonie, Lungenerkrankung.

Nicht bekannt: Pleuritis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dyspepsie, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen.

Gelegentlich: Durchfall, Blähungen.

Sehr selten: akute Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Veränderung der Leberfunktionsparameter (Erhöhung der Transaminasen und Cholestase-Parameter), Hepatitis, cholestatische Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Hautausschlag.
Gelegentlich:	Urtikaria, Juckreiz, Alopezie.
Selten:	Lichtempfindlichkeit*
Nicht bekannt	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

*siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Arthralgie.
Gelegentlich:	Myalgie.
Unbekannt:	Lupus-ähnliches Syndrom mit Perikarditis und Pleuroperikarditis als prominente Symptome sowie Hautausschlag und Gelenkschmerzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten:	Nierenfunktionsstörung einschliesslich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Nierenversagen das bei frühem Absetzen der Behandlung reversibel sein kann.
--------------	--

Nicht bekannt: Nephrolithiasis*

*Nähere Informationen sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten:	Oligospermie (reversibel).
--------------	----------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich:	Fieber, Brustschmerzen.
Nicht bekannt:	Unverträglichkeit gegen Mesalazin mit Erhöhung des C-reaktiven Proteins und / oder Verschlimmerung der Symptome der Grunderkrankung

Untersuchungen

Nicht bekannt:	Kreatinin im Blut erhöht, Gewichtsabnahme, Kreatinin-Clearance verringert, Amylase erhöht, Sedimentationsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen erhöht, Lipase erhöht, BUN erhöht.
----------------	--

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine unbekannte Zahl der oben erwähnten Nebenwirkungen ist wahrscheinlich mit der zugrunde liegenden Erkrankung und nicht mit der Asacol/Mesalazin Behandlung assoziiert. Dies trifft insbesondere auf gastrointestinale Nebenwirkungen, Arthralgie und Alopezie zu.

Um eine Dyskrasie infolge der Entwicklung einer Knochenmarkdepression zu vermeiden, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Mesalazin mit Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin oder Thioguanin kann eine lebensbedrohliche Infektion auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Lichtempfindlichkeit

Bei Patienten mit bereits bestehenden Hauterkrankungen, wie beispielsweise atopischer Dermatitis und atopischem Ekzem, wurden schwerwiegendere Reaktionen berichtet.

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur begrenzte Erfahrung zur Sicherheit der Anwendung von Asacol bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 18 Jahre). Es wird angenommen, dass die Zielorgane möglicher Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen dieselben sind wie bei Erwachsenen (Herz, Lungen, Leber, Nieren, Bauchspeicheldrüse, Haut, subkutanes Gewebe).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn; www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt wenige Daten zur Überdosierung (z.B. beabsichtigter Suizid mit einer hohen oralen Dosis Mesalazin). Diese weisen nicht auf eine renale oder hepatische Toxizität hin. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: intestinale Antiphlogistika, ATC-Code: A07EC02.

Wirkmechanismus

Asacol enthält Mesalazin, auch als 5-Aminosalizylsäure bezeichnet, das über einen noch nicht vollständig geklärten Mechanismus eine entzündungshemmende Wirkung ausübt. Mesalazin hemmt die LTB₄-stimulierte Migration von intestinalen Makrophagen. Durch das Einschränken der Migration der Makrophagen in die entzündeten Bereiche kann Mesalazin die Darmentzündung reduzieren. Die Bildung proinflammatorischer Leukotriene (LTB₄ und 5-HETE) in Makrophagen der Darmwand wird gehemmt. Mesalazin aktiviert die PPAR- γ Rezeptoren, die einer nukleären Aktivierung intestinaler Entzündungsreaktionen entgegenwirken.

Pharmakodynamische Wirkungen

Unter Versuchsbedingungen hemmte Mesalazin die Cyclooxygenase und von daher die Freisetzung von Thromboxan B₂ und Prostaglandin E₂. Die klinische Bedeutung dieses Effekts ist jedoch noch unklar. Mesalazin hemmt die Bildung des plättchenaktivierenden Faktors (PAF). Mesalazin ist auch ein Antioxidans; es verringert nachweislich die Bildung reaktiver Sauerstoffprodukte und fängt freie Radikale ab.

Das Risiko eines kolorektalen Karzinoms (CRC) ist bei Colitis-ulcerosa-Patienten leicht erhöht. In experimentellen Modellen und in Biopsien von Colitis-ulcerosa-Patienten wurde gezeigt, dass Mesalazin sowohl die entzündungsabhängigen als auch die entzündungsunabhängigen Signalwege herunterreguliert, die an der Entwicklung des Colitis-ulcerosa-assoziierten kolorektalen Karzinoms beteiligt sind. Diese Beobachtungen zeigen die Bedeutung von Mesalazin in der Prävention des Colitis-ulcerosa-assoziierten kolorektalen Karzinoms. Klinische Daten aus Metaanalysen zu Patientenkollektiven sowohl aus tertiären wie auch aus nichttertiären Zentren sind nicht eindeutig bezüglich des präventiven Nutzens von Mesalazin in der Karzinogenese bei Colitis ulcerosa.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa.

Diese Indikation wurde auch in sieben kontrollierten und drei offenen klinischen Studien mit total 787 Patienten, von denen 559 Asacol 400 mg magensaftresistente Tabletten erhalten hatten, untersucht. Drei dieser Studien waren placebo-kontrolliert; eine Studie verglich zusätzlich die Wirksamkeit von Asacol mit einem anderen oralen Mesalazin Produkt. Fünf Studien wurden ohne Komparator durchgeführt. Eine Studie verglich die Wirksamkeit von Mesalazin gegenüber Sulfasalazin. Die Studien beinhalteten die Dosisfindung für Asacol im Bereich von 1.2 bis 4.8 g pro Tag. Eine Studie verwendete computerbasierte Morphometrie, um die Wirksamkeit von Asacol verglichen mit einem Prednisolon Einlauf zu beurteilen. Diese Studien ermittelten die Sicherheit und Wirksamkeit von

Asacol zur Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa bei einer täglichen Dosierung von 2.4 - 4.8 g Mesalazin.

Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs.

Diese Indikation wurde in fünf kontrollierten und zwei offenen klinischen Studien mit total 677 Patienten, von denen 406 Asacol 400 mg magensaftresistente Tabletten erhielten, untersucht. Die Behandlung mit Asacol wurde in drei Studien mit Sulfasalazin, in einer Studie mit einem anderen oralen Mesalazin Produkt und in einer Studie mit Placebo verglichen. Die Dosierung variierte von 0.8-4.4 g Mesalazin pro Tag. Diese Studien ermittelten die Wirksamkeit und Sicherheit von Asacol für diese Indikation bei einer täglichen Dosierung von 1.6 – 2.4 g Mesalazin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Asacol Tabletten sind mit einem pH-empfindlichen Polymer beschichtet, das die Freisetzung von Mesalazin nur bei einem pH > 7 ermöglicht, das heißt im terminalen Ileum und im Colon, den Prädispositionsstellen der Entzündung. Nach dem anfänglichen Aufbrechen der Beschichtung wird Mesalazin unabhängig vom pH weiterhin freigesetzt. Asacol Tabletten wurden so entwickelt, dass die Resorption von Mesalazin im Verdauungstrakt weitgehend minimiert wird.

Nach einer Einzeldosis von 2.4 g Asacol (6 Asacol 400 mg magensaftresistente Tabletten) bei gesunden Probanden in nüchternem Zustand wurden nach 4.5 h quantifizierbare Mengen (> 2.00 ng/mL) Mesalazin im Plasma beobachtet (Median T_{lag}). Der geometrische Mittelwert des C_{max} von Mesalazin betrug 722.11 ng/mL mit einer mittleren T_{max} von 9.5 h, während derjenige von N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure 1437.90 ng/mL betrug mit einer mittleren T_{max} von 12.0 h.

Basierend auf der Wiederfindung von unverändertem Mesalazin und dessen Hauptmetaboliten N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure im Urin wurde nach oraler Gabe in nüchternem Zustand ca. 25 % (davon mehr als 95 % als Metabolit) der Dosis innerhalb von 60 h renal ausgeschieden.

In der gleichen Studie resultierte eine Einzeldosis von 2.4 g Asacol bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme nach 9.0 h (Median T_{lag}) in quantifizierbaren Mengen Mesalazin. Der geometrische Mittelwert des C_{max} von Mesalazin betrug 1725.93 ng/mL mit einer mittleren T_{max} von ca. 22.0 h, während derjenige von N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure 2235.32 ng/mL betrug mit einer mittleren T_{max} von 24.0 h.

Basierend auf der Wiederfindung von unverändertem Mesalazin und dessen Hauptmetaboliten N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure im Urin wurde nach oraler Gabe bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ca. 30 % (davon ungefähr 90 % als Metabolit) der Dosis innerhalb von 60 h renal ausgeschieden.

Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöhte sich der C_{max} -Wert von Mesalazin um das 2.39-fache und das Ausmaß der Exposition ($AUC_{0-tlast}$) stieg um das 1.57-fache an. Bezüglich N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure, bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöhte sich die C_{max} um das 1.55-fache, während das Ausmaß der Exposition nur um ca. das 1.1-fache anstieg.

Verteilung

Ungefähr 43 % des Mesalazins und etwa 78 % der N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure sind an Plasmaproteine gebunden. Etwa 75 % der verabreichten Dosis verbleiben im Darmlumen und in der Darmschleimhaut. Nach einer Einzeldosis von 2.4 g Mesalazin (6 Asacol 400 mg magensaftresistente Tabletten) war das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen pro kg Körpergewicht (V_{dW}) bei gesunden Probanden in nüchternem Zustand 59.07 L/kg (geometrischer Mittelwert: 48.86 L/kg). Basierend auf der Resorption von 24.8 % der verabreichten Dosis ergibt sich für das V_{dW} ein Wert von 14.65 L/kg (geometrischer Mittelwert: 12.12 L/kg). In der Muttermilch wurden niedrige Konzentrationen von Mesalazin und N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure nachgewiesen. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist nicht bekannt.

Biotransformation

Mesalazin wird sowohl in der Darmschleimhaut als auch in der Leber zu inaktivem N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure metabolisiert. Mindestens 90 % des nach oraler Gabe im Urin gefundenen Wirkstoffes liegt als dessen Hauptmetabolit N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure vor.

Elimination

Mesalazin wird hauptsächlich renal und im Stuhl als Mesalazin bzw. N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure ausgeschieden. Nach einer Gabe von 2.4 g Mesalazin (6 Asacol 400 mg magensaftresistente Tabletten) lag der geometrische Mittelwert der totalen scheinbaren Clearance für Mesalazin bei gesunden Probanden in nüchternem Zustand bei ca. 135 L/h (CV% = 61.43 %, interindividuell). Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit betrug 20 h (Bereich 5 bis 77 Stunden).

Zirka 25 % der in nüchternem Zustand verabreichten Gesamtdosis wurde innerhalb von 60 Stunden im Urin wiedergefunden, hauptsächlich als N-Acetyl-Aminosalicylsäure sowie in geringem Anteil als unveränderter Wirkstoff (ca. 1 %).

Linearität/Nicht-Linearität

In einer Cross-over Studie mit 3 Testperioden und 3 aufsteigenden oralen Dosen von Asacol 400 mg magensaftresistenten Tabletten, die alle 6 Stunden über 4 aufeinanderfolgende Dosen (totale tägliche Mesalazin Dosis: 3200, 4800, 6400 mg) verabreicht wurden, konnte gezeigt werden, dass die Resorptions- und die Eliminationskinetik von Mesalazin für die 3 untersuchten Dosierungen dosisunabhängig ist. Für jede Dosis galt, dass etwa $\frac{3}{4}$ der Dosis für die therapeutische Aktivität im Colon verfügbar war. Nur etwa $\frac{1}{4}$ jeder Dosis wurde resorbiert und im Urin ausgeschieden, hauptsächlich als N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure. Basierend auf der im Urin ausgeschiedenen Menge, der Plasma- C_{max} und der kombinierten Plasma AUC's wurde auf eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung für die geprüften Dosierungen geschlossen. Die klinische Wirksamkeit von Asacol sollte gemäss dieser Studie eine ähnliche Abhängigkeit von der Dosierung aufweisen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Talkum
Povidon (25 000)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Triethylcitrat
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph.Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Eisen(III)-oxid
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackung Asacol 400 mg mit

N1 50 magensaftresistenten Tabletten

N2 100 magensaftresistenten Tabletten

N3 300 magensaftresistenten Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden, Deutschland
Tel: +49 7623 96651 979
E-Mail: tpgmbh@tillotts.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7135.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. August 1987

Verlängerung der Zulassung: 23. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

01.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig