

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Asacol 1600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält: 1600 mg Mesalazin.

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium.

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält weniger als 1 mmol (29 mg) Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Überzogene, rot/braune längliche Tabletten mit einer Größe von 23 x 11 x 9 mm

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Colitis ulcerosa.

- Zur Behandlung akuter Schübe mit leichtem bis mittelschwerem Krankheitsverlauf.
- Langzeitbehandlung zur Vermeidung eines Rezidivs.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene, einschließlich älterer Personen (> 65 Jahre)

Die Dosis wird entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Verträglichkeit angepasst.

Akute Erkrankung: Bei Verschlimmerung der Symptome kann die Dosis auf 4800 mg erhöht werden, einmal täglich oder aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen.

Sobald die klinische Remission erreicht ist, muss die Dosierung schrittweise auf die Erhaltungsdosis reduziert werden.

Eine Fortsetzung der Therapie muss bei Patienten, die bis Woche 8 nicht ansprechen, abgewogen werden.

Erhaltungstherapie: 1600 mg einmal täglich.

Es stehen andere orale Mesalazin-Formulierungen zur Verfügung, wenn eine alternative Dosis für die Erhaltungstherapie als geeigneter angesehen wird.

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien an älteren Personen durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Asacol ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen.

Art der Anwendung: Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Salicylate (einschließlich Mesalazin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- 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) sollen vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes erhoben werden. Als Richtlinie werden Kontrollen 14 Tage nach Beginn der Behandlung und dann weitere 2–3 Kontrollen alle 4 Wochen empfohlen.

Bei normalem Befund sind vierteljährliche Kontrolluntersuchungen erforderlich. Beim Auftreten zusätzlicher Krankheitszeichen sind diese Untersuchungen sofort durchzuführen.

Nierenfunktionsstörung

Asacol darf nicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung angewendet werden.

Tritt während der Behandlung eine Einschränkung der Nierenfunktion auf, besteht der Verdacht auf eine Mesalazin-induzierte Nephrotoxizität und die Behandlung muss unverzüglich beendet werden.

Es wird empfohlen die Nierenfunktion vor und mehrfach während der Behandlung mit Asacol zu überwachen.

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.

Verfärbung des Urins

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. Die Behandlung mit Asacol ist unverzüglich zu beenden, falls ein Verdacht oder Hinweis auf eine Blut-

störung (unerklärliches Bluten, Blutergüsse, kleinleckige Blutungen in der Haut oder den Schleimhäuten, Blutarmut, anhaltendes Fieber oder Halsschmerzen) besteht und die Patienten müssen umgehend einen Arzt aufsuchen.

Leberfunktionsstörung

Es gibt Berichte über erhöhte Leber-Enzymwerte von Patienten, die Asacol-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, sind während der Behandlung mit Asacol besonders sorgfältig zu überwachen.

Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin

Bei Patienten mit bekannten Sulfasalazin-bedingten Nebenwirkungen muss 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.

Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür

Die Behandlung von Patienten mit aktivem Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür hat mit besonderer Vorsicht zu erfolgen.

Asacol enthält Natrium

Asacol enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Ältere Patienten

Asacol ist bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden; es darf nur Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion oder mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur begrenzte Informationen zur Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

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.

Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Mesalazin mit bekannten nephrotoxischen Mitteln ein-

schließlich nichtsteroidaler anti-entzündlicher Arzneimittel (NSAIDs) und Azathioprin, oder Methothrexat, da diese Arzneimittel das Risiko einer renalen Nebenwirkung erhöhen können.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin oder Thioguanin behandelt werden, ist die Möglichkeit einer Verstärkung des myelosuppressiven Effektes von diesen Präparaten zu berücksichtigen. Als Folge können lebensbedrohliche Infektionen auftreten.

Patienten sind gezielt auf Anzeichen einer Infektion bzw. Myelosuppression zu überwachen. Besonders bei Einleitung einer solchen Kombinationstherapie und danach ist regelmäßig (wöchentlich) das Blutbild zu kontrollieren, insbesondere die Leukozyten-, Thrombozyten- und Lymphozytenzahlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Stillzeit

N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure und in einem geringeren Umfang Mesalazin werden in die Muttermilch ausgeschieden. 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 ist Asacol während der Stillzeit nur anzuwenden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt. Falls der Säugling Durchfall entwickelt, wird empfohlen das Stillen zu beenden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Asacol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurde über organspezifische Nebenwirkungen, die Herz, Lungen, Leber, Nieren, Bauchspeicheldrüse, sowie die Haut und das subkutane Gewebe betreffen, berichtet. Kopfschmerzen (1,7 %), Hämaturie (1,7 %), Bauchschmerzen (1,5 %), Colitis ulcerosa (1,5 %) und Proteinurie (1,5 %) sind die Nebenwirkungen, die am häufigsten während des klinischen Entwicklungsprogramms berichtet wurden.

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 (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 (siehe Abschnitt 4.4).

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien oder aus anderen Datenquellen stammen sind folgende:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Mesalazin mit Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-MP 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.

d) Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrung zur Sicherheit der Anwendung von Asacol bei Kindern und Jugendlichen. 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 kontinuier-

System- organklassen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie (als Teil einer allergischen Reaktion)		Verändertes Blutbild (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzy- topenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombo- zytopenie), Blutdyskrasie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsre- aktionen wie allergisches Exanthem, Arzneimittelfie- ber, Lupus erythemato- sus Syndrom, Pancolitis	
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie	Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie	
Herzerkrankungen			Myokarditis, Perikarditis		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

System- organklassen	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				Allergische und fibro- tische Lungenreaktionen (einschließlich Dyspnoe, Husten, Bronchospas- mus, Alveolitis, pulmona- re Eosinophilie, Lungen- infiltration, Pneumonitis), Interstitielle Pneumonie, eosinophile Pneumonie, Lungenerkrankung	Pleuritis
Erkrankungen des Gastrointestinal- traktes	Dyspepsie		Bauchschmerzen, Durchfall, Blähun- gen, Übelkeit, Erbrechen	akute Pankreatitis	
Leber- und Gallen- erkrankungen				Veränderungen der Le- berfunktionsparameter (Erhöhung der Transami- nase- und Cholestase- Parameter), Hepatitis, cholestatische Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des sub- kutanen Gewebes	Hautausschlag	Urtikaria, Pruritus	Lichtempfindlich- keit*	Alopezie	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun- gen				Myalgie, Arthralgie	Lupus-ähnliches Syndrom mit Perikarditis und Pleur- operikarditis als prominente Symptome sowie Hautaus- schlag und Gelenkschmer- zen
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege				Nierenfunktionsstörung einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Nierenin- suffizienz, nephrotisches Syndrom, Nierenversa- gen das bei früherem Absetzen der Behand- lung reversibel sein kann	Nephrolithiasis**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brüste				Oligospermie (reversibel)	
Generelle Erkrän- kungen und Be- schwerden am Verabreichungsort		Fieber, Brustschmerzen			Unverträglichkeit gegen Mesalazin und/oder Verschlimmerung der Symptome der Grunder- krankung. Erhöhung des C-reaktiven Proteins
Untersuchungen					Kreatinin im Blut erhöht, Ge- wichtsabnahme, Kreatinin- Clearance verringert, Amyla- se erhöht, Sedimentations- geschwindigkeit der roten Blutkörperchen erhöht, Lipase erhöht, BUN erhöht

* siehe Abschnitt c)

** Nähere Informationen sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels.Angehörige von Gesundheitsberufen sind
aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Ne-
benwirkung dem Bundesinstitut für Arznei-
mittel und Medizinprodukte, Abt. Pharma-
kovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mesalazin ist ein Aminosalicylat, und Zeichen
einer Salicylat-Toxizität schließt Tinnitus,
Vertigo, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Be-
nommenheit, Lungenödem, Austrocknung
aufgrund von übermäßigem Schwitzen,
Durchfall und Erbrechen, Hypoglykämie,
Hyperventilation, Störung des Elektrolyt-haushalts und Blut-pH und Hyperthermie
ein. Eine herkömmliche Therapie der Sali-
cylat-Toxizität ist vorteilhaft im Falle einer
akuten Überdosierung. Die Hypoglykämie,
sowie der Wasser- und Elektrolythaushalt
sollen durch die Anwendung geeigneter
Therapiemaßnahmen entsprechend aus-
geglichen werden. Eine angemessene Nie-
renfunktion muss aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Asacol enthält Mesalazin, auch als 5-Aminosalicylsäure bezeichnet, das über einen noch nicht vollständig geklärten Mechanismus eine topische antientzündliche Wirkung auf die Darmschleimhautzellen ausübt.

Asacol hemmt die LTB₄-stimulierte Migration von intestinalen Makrophagen durch das Einschränken der Migration von Makrophagen in die entzündeten Bereiche. Die Bildung proinflammatorischer Leukotriene (LTB₄ und 5-HETE) in Makrophagen der Darmwand wird dadurch gehemmt. Asacol aktiviert die PPAR- γ Rezeptoren, die einer nukleären Aktivierung intestinaler Entzündungsreaktionen entgegenwirken.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Asacol Tablette enthält einen Kern aus 1600 mg Mesalazin, der mit einem mehrschichtigen Überzugssystem ummantelt ist. Dieses System besteht aus einer Schicht aus Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (Eudragit S) in Kombination mit Stärketeilchen auf einer mittleren alkalischen Pufferschicht (die die Freisetzung des Wirkstoffs beschleunigt). Der Überzug ist so konzipiert, dass die Freisetzung von Mesalazin verzögert wird bis die Darmflüssigkeit einen pH-Wert von 7 erreicht. Die Stärke kann durch Darmbakterien verdaut werden was als zweiten Trigger die Freisetzung von Mesalazin aus der überzogenen Tablette unterstützt. Die systemische Bioverfügbarkeit/Plasmakonzentration von Mesalazin ist deshalb für die therapeutische Wirksamkeit nicht relevant, sondern eher ein Kriterium für die Sicherheit.

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 eines Colitis-ulcerosa-assoziierten kolorektalen Karzinoms beteiligt sind. Klinische Daten aus Metaanalysen zu Patientenkollektiven in Remission und mit Rezidiv sind nicht eindeutig, bezüglich des präventiven Nutzens von Mesalazin in der Karzinogenese bei Colitis ulcerosa.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Leichter bis mittelschwerer Verlauf der akuten Colitis ulcerosa

Diese Indikation wurde in einer randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppel-blinden, multizentrischen Nicht-Unterlegenheitsstudie mit 817 Patienten untersucht, die 3,2 g Mesalazin täglich über 8 Wochen erhielten. In Woche acht erreichten 22,4 % der auswertbaren Patienten, die mit Asacol 1600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung und 24,6 % der Patienten, die mit Mesalazin 400 mg Tabletten behandelt wurden, eine klinische und endoskopische Remission. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen beträgt 2,2 %

(95 % Konfidenzintervall: -8,1 % bis zu 3,8 %). Betrachtet man die vordefinierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -10 % wird Asacol 1600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung einmal täglich als nicht unterlegen betrachtet im Vergleich zu Mesalazin 400 mg Tabletten zweimal täglich zur Erreichung der klinischen und endoskopischen Remission.

Insgesamt 10,3 % der Patienten, die mit Asacol 1600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden und 9,8 % der Patienten, die mit Mesalazin 400 mg Tabletten behandelt wurden, zeigten unerwünschte Ereignisse. Die Inzidenz von schwerwiegend unerwünschten Ereignissen (SAEs) in beiden Behandlungsgruppen betrug 2,0 % versus 1,7 %.

Erhaltungstherapie

727 Patienten nahmen an einer offenen Folgestudie der Remissionsinduktionsstudie (OLE) teil. Insgesamt wurden 243 Patienten, die in den ersten acht Wochen nicht auf die Therapie ansprachen in die erweiterte Induktionsphase von weiteren 8 Wochen mit einer täglichen Dosis von 4,8 g aufgenommen.

Die tägliche Dosis von Asacol in der Erhaltungsphase wurde festgelegt basierend auf den 8 oder 12 Wochen Induktionsergebnissen. Patienten in klinischer Remission (202) erhielten 1,6 g/Tag, während Patienten, die auf die Therapie ansprachen (274), 3,2 g/Tag erhielten. Patienten, die nach 8 Wochen nicht auf die Therapie ansprachen und nach weiteren 8 Wochen mit einer täglichen Dosis von 4,8 g Asacol auf die Behandlung ansprachen (199), verblieben für weitere 22 Wochen bei einer Dosierung von 4,8 g.

In Woche 38 verblieben 70,3 % (142/202) mit 1,6 g/Tag in Remission. Weitere 33,9 % (93/274) und 30,7 % (61/199) der Patienten in den Gruppen mit 3,2 g/Tag und 4,8 g/Tag erzielten etwas später klinische Remission.

Das Auftreten von schwerwiegend unerwünschten Ereignissen (SAEs) in der offenen Erhaltungstudie (OLE) war gering und unabhängig von der täglichen Dosis, nur 5,0 % (10/202), 4,4 % (12/274) und 1,5 % (3/199) der Patienten mit den Dosierungen 1,6, 3,2 und 4,8 g/Tag waren betroffen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Asacol Tabletten haben eine modifizierte Freisetzung von Mesalazin, die erst bei einem pH > 7 einsetzt, d. h. im terminalen Ileum und im Colon. Ungefähr 31 % einer oralen Dosis (nüchterner Zustand) wird basierend auf Urinausscheidungsdaten über 60 Stunden absorbiert.

Die Gabe einer Einzeldosis von Asacol 1600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in gesunden Probanden im Nüchternzustand führte zu einem 1,5-fachen Anstieg des C_{max} von Mesalazin und einer 1,5-fachen Erhöhung der AUC im Vergleich zum Nicht-Nüchternzustand.

Verteilung

Ungefähr 43 % des Mesalazins und etwa 78 % der N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure sind an Plasmaproteine gebunden. Etwa 75 % der

verabreichten Dosis verbleiben im Darm-lumen und in der Darmschleimhaut. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (V_{d,w}) war 12,1 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 zum inaktiven Metabolit N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure metabolisiert. Basierend auf Urinausscheidungsdaten, wird > 95 % der absorbierten Dosis als Metaboliten ausgeschieden.

Elimination

Mesalazin wird hauptsächlich renal und im Stuhl in Form von Mesalazin bzw. N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure ausgeschieden. Zirka 23 % von der verabreichten Gesamtdosis (Einzeldosis einer 1600 mg Tablette) wurde innerhalb von 60 Stunden im Urin im Nicht- Nüchternen-Zustand und 31 % im Nüchternzustand wiedergefunden. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit betrug 20 h (Bereich: 5 bis 77 Stunden).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den bereits vorhandenen Daten in der Fachinformation gibt es keine weiteren relevanten prä-klinischen Daten, die für den verschreibenden Arzt von Bedeutung sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Magnesiumstearat (E470B)
- Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2)
- Triethylcitrat
- Eisenoxid gelb (E172)
- Eisenoxid rot (E172)
- Macrogol
- mikrokristalline Zellulose
- Glycerolmonostearat (40 – 55)
- Hypromellose
- Maisstärke
- Polysorbat 80
- Kaliumdihydrogenphosphat
- kolloidales Siliciumdioxid
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

PVC/Aluminium Blister mit 30, 60 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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)

2202543.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. April 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 22. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

04.2023

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt