

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Asacol 800 mg magensaftresistente Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 800 mg Mesalazin.

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 152.8 mg Lactose, siehe Abschnitt 4.4.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren zur:  
Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Zur Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa: 2 x täglich 3 Tabletten Asacol 800 mg.

##### *Ältere Patienten*

Außer bei schwerwiegend beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion kann die normale Dosierung für Erwachsene verwendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Studien mit älteren Patienten wurden nicht durchgeführt.

##### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Kinder ab 6 Jahren

- *Akuter Schub:* Individuelle Anpassung der Dosis, beginnend mit 30-50 mg/kg Körpergewicht/Tag über mehrere Dosen verteilt. Maximale Dosis: 75 mg/kg Körpergewicht/Tag über mehrere Dosen verteilt. Die Gesamtdosis sollte 4.0 g/Tag nicht überschreiten.

Dosierungsschema

Körpergewicht	Dosierung
22 – 40 kg	2 x täglich 1 Tablette Asacol 800 mg
➤ 40 kg	2 x täglich 2 Tabletten Asacol 800 mg

Asacol Tabletten mit einer niedrigeren Wirkstärke (400 mg) stehen zur genaueren Anpassung der Kinderdosierung zur Verfügung.

#### Art der Anwendung

Oral.

Die Tabletten sind vor einer Mahlzeit unzerkaut mit etwas Flüssigkeit 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 gewohnt einzunehmen.

Die Dauer der Behandlung beträgt zur Induktion einer Remission in der Regel 10 Wochen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- 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 m<sup>2</sup>)

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Asacol 800 mg sollte unter ärztlicher Kontrolle verabreicht werden.

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.

#### Schwere Nebenwirkungen der Haut

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich 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, kleinfleckige 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 bei 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 durchgeführt 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 Berichte 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 Gesundheit der Föten/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

N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure und in geringerem Umfang Mesalazin treten in die Muttermilch über. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache ist nicht bekannt. Bislang 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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Asacol 800 mg magensaftresistenten Tabletten wurde in einer kontrollierten Studie bei 140 Patienten mit milder bis moderater akuter Schübe der Colitis ulcerosa während 10 Wochen gegenüber weiteren 141 Patienten unter Placebo getestet.

Die folgenden wesentlichen Nebenwirkungen wurden unter Asacol beobachtet:

Eosinophilie (1.4%); Kopfschmerzen (1.4%), Leukopenie (0.7%), Thrombozytopenie (0.7%), Fieber (0.7%), Arthralgie (0.7%), Myalgie (0.7%), Husten (0.7%) und Hautausschlag (0.7%).

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 Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen, die in einer klinischen Studie mit Asacol 800 mg magensaftresistenten Tabletten beobachtet wurden, werden nachfolgend relevante Nebenwirkungen aus acht kontrollierten sowie fünf offenen klinischen Studien mit insgesamt 739 Patienten, die mit Asacol 400 mg magensaftresistenten Tabletten behandelt wurden, von Spontanmeldungen, der Literatur sowie dem EU Mesalazin Basis Sicherheitsprofil gelistet. Die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenquelle nicht zuverlässig geschätzt werden.

Organklasse	Häufigkeit					
	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1'000 bis < 1/100	Selten ≥ 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 Lymph- systems	--	--	Eosinophilie (als Teil einer allergischen Reaktion).	--	Verändertes Blut- bild (aplastische Anämie, Agranulo- zytose, Panzyto- penie, Neutropenie, Leukopenie, Throm- bozytopenie), hämatologische Störungen.	--
Erkrankungen des Immun- systems	--	--	Überempfindlich- keitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Arzneimittelfieber.	--	Lupus erythematosus Syndrom, Pancolitis.	--
Erkrankungen des Nerven- systems	Kopfschmerzen	Schwindel.	Parästhesie.	--	Periphere Neuropathie.	--
Herzer- krankungen	--	--	--	Myokarditis, Perikarditis.	--	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	--	--	Dyspnoe, Husten.	--	Allergische und fibro- tische Lungenreak- tionen (einschliess- lich Bronchospas- mus, Alveolitis, pulmonale Eosino- philie, Lungeninfil- tration, Pneumonitis), interstitielle Pneu- monie, eosinophile Pneumonie, Lungen- erkrankung.	Pleuritis
Erkrankungen des Gastroin- testinaltraktes	--	Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie, Bauch- schmerzen.	Durchfall, Blähungen.	--	akute Pankreatitis.	--
Leber- und Gallen- erkrankungen	--	--	--	--	Veränderung der Leberfunktionspara- meter (Erhöhung der Transaminasen und Cholestase-Parame- ter), Hepatitis, cholestatiche Hepatitis.	--
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	--	Hautaus- schlag.	Urticaria, Juckreiz, Alopezie.	Lichtempfin- dlichkeit*	--	Stevens- Johnson- Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	--	Arthralgie.	Myalgie.	--	--	Lupus-ähnliches Syndrom mit Perikarditis und Pleuroperikarditis als prominente Symptome sowie Hautausschlag und Gelenkschmerzen.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	--	--	--	--	Nierenfunktionsstörung einschließlich akuter und chronischer interstieller Nephritis und Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Nierenversagen das bei frühem Absetzen der Behandlung reversibel sein kann.	Nephrolithiasis* *
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brüste	--	--	--	--	Oligospermie (reversibel).	--
Generelle Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	--	--	Fieber, Brustschmerzen.	--	--	Unverträglichkeit gegen Mesalazin mit Erhöhung des C-reaktiven Proteins und / oder Verschlimmerung der Symptome der Grunderkrankung
Untersuchungen	--	--	--	--	--	Kreatinin im Blut erhöht, Gewichtsabnahme, Kreatinin-Clearance verringert, Amylase erhöht, Sedimentationsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen erhöht, Lipase erhöht, BUN erhöht.

\*siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

\*\*Nähere Informationen sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

#### 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).

Unter 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.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt nur begrenzte Erfahrung zur Sicherheit der Anwendung von Asacol bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 18 Jahre), siehe Abschnitt 4.2. 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).

#### Melden 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es gibt wenige Daten zur Überdosierung (z.B. beabsichtigter Suizid mit einer hohen oralen Dosis Mesalazin), die nicht auf eine renale oder hepatische Toxizität hinweisen.

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 800 mg enthält Mesalazin, auch als 5-Aminosalicylsäure bezeichnet, das über einen noch nicht vollständig geklärten Mechanismus eine entzündungshemmende Wirkung ausübt. Mesalazin hemmt die LTB<sub>4</sub>-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 (LTB<sub>4</sub> und 5-HETE) in Makrophagen der Darmwand wird gehemmt. Kürzlich wurde die durch Mesalazin ausgelöste Aktivierung des PPAR- $\gamma$  Rezeptors aufgezeigt, die einer nukleären Aktivierung intestinaler Entzündungsreaktionen entgegenwirkt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Unter Versuchsbedingungen hemmte Mesalazin die Cyclooxygenase und von daher die Freisetzung von Thromboxan B<sub>2</sub> und Prostaglandin E<sub>2</sub>. 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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Asacol 800 mg zur Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa wurde in einer kontrollierten Studie bei 140 Patienten mit milder bis moderater Colitis ulcerosa während 10 Wochen untersucht und mit dem Ergebnis von weiteren 141 Patienten unter Placebo verglichen. Nach 6 Wochen waren 30.0% der Patienten unter Asacol 800 mg in klinischer Remission im Vergleich zu 20.7% der Patienten unter Placebo. Nach 10 Wochen waren 40.7% der Patienten unter Asacol 800 mg in klinischer Remission im Vergleich zu 21.3% der Patienten unter Placebo. Die entsprechenden Raten für das Erreichen der endoskopischen Remission betragen nach 6 Wochen 45.7% gegenüber 24.8% und nach 10 Wochen 52.1% gegenüber 36.9%.

## **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 Mesalazin (3 Asacol 800 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 387.86 ng/mL mit einer mittleren  $T_{max}$  von 14.0 h, während derjenige von N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure 971.09 ng/mL betrug mit einer identischen mittleren  $T_{max}$ , d.h. 14.0 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. 23 % (davon mehr als 95 % als Metabolit) der Dosis innerhalb von 60 h renal ausgeschieden.

In der gleichen Studie betrug die relative Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme 123.4%.

Basierend auf der Wiederfindung von unverändertem Mesalazin und dessen Hauptmetaboliten N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure im Urin wurde nach oraler Gabe bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme 22.7 % (davon mehr als 95 % als Metabolit) der Dosis innerhalb von 60 h renal ausgeschieden.

### Verteilung

Ungefähr 43 % des Mesalazins und etwa 78 % der N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure sind an Plasmaproteine gebunden. Etwa 77 % der verabreichten Dosis verbleiben im Darmlumen und in der Darmschleimhaut. Nach einer Einzeldosis von 2.4 g Mesalazin (3 Asacol 800 mg magensaftresis-

tente Tabletten) war das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen pro kg Körpergewicht ( $V_{dW}$ ) bei gesunden Probanden in nüchternem Zustand 147.73 L/kg (geometrischer Mittelwert: 76.06 L/kg). Basierend auf der Resorption von 23.2 % der verabreichten Dosis ergibt sich für das  $V_{dW}$  ein Wert von 34.27 L/kg (geometrischer Mittelwert: 17.65 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. Etwa 96 % 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 (3 Asacol 800 mg magensaftresistente Tabletten) lag der geometrische Mittelwert der totalen scheinbaren Clearance für Mesalazin bei gesunden Probanden in nüchternem Zustand bei ca. 318 L/h (CV% = 137.67 %, interindividuell). Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit betrug 17 h (Bereich 10 bis 50 Stunden). Zirka 23 % 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 AUCs 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 (25000)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E572)

Triethylcitrat

Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph.Eur.)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)  
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 800 mg mit

N1 50 magensaftresistenten Tabletten  
N2 100 magensaftresistenten Tabletten  
N3 300 magensaftresistenten Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Asacol 800 mg magensaftresistente Tabletten sind in PVC/Aluminium Durchdrückpackungen zu jeweils 10 Tabletten erhältlich. Diese sind in Faltschachteln zu 50, 100 oder 300 Tabletten (5, 10 oder 30 Durchdrückpackungen) verpackt.

## **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 Rheinfeldern, Deutschland  
Tel: +49 7623 96651-979  
e-mail: tpgmbh@tillotts.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

89227.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2014.

**10. STAND DER INFORMATION**

01.2021

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig