

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Asacol 1 g Zäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Zäpfchen enthält 1 g Mesalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

Hellbeige, torpedoförmige Zäpfchen mit einer Größe von 33 × 11 mm

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Aktbehandlung einer leichten bis mittelschweren Colitis ulcerosa, die auf das Rektum beschränkt ist (ulcerative Proktitis).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung*Erwachsene und ältere Menschen*

Ein Asacol 1 g Zäpfchen (entspr. 1 g Mesalazin pro Tag) 1-mal täglich rektal anwenden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern ist nur in begrenztem Umfang belegt. Bei der Anwendung liegen wenige Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Nur zur rektalen Anwendung.

Asacol 1 g Zäpfchen sollten vorzugsweise vor dem Schlafengehen angewendet werden.

Die Behandlung mit Asacol 1 g Zäpfchen sollte regelmäßig und konsequent durchgeführt werden, da nur so der gewünschte Heilungserfolg eintritt.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Asacol 1 g Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Bekannter Überempfindlichkeit gegen Salicylate oder dem im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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 weitere 2–3 Kontrollen alle 4 Wochen empfohlen.

Bei normalem Befund sind vierteljährliche, beim Auftreten zusätzlicher Krankheitszeichen sofortige Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Vorsicht ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen geboten.

Asacol 1 g Zäpfchen sollten nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, besteht der Verdacht auf eine Mesalazin-induzierte Nephrotoxizität.

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.

Patienten mit einer Lungenerkrankung, insbesondere Asthma, sind während der Behandlung mit Asacol 1 g Zäpfchen besonders sorgfältig zu überwachen.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Asacol 1 g Zäpfchen unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. Sollten Asacol 1 g Zäpfchen akute Unverträglichkeitsreaktionen wie z. B. Bauchkrämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, schwere Kopfschmerzen und Hautausschläge auslösen, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Tioguanin behandelt werden, sollte mit einem Anstieg des myelosuppressiven Effektes von Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Tioguanin gerechnet werden. Es gibt schwache Hinweise darauf, dass Mesalazin die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin mindern könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Asacol 1 g Zäpfchen 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 ge-

funden. 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 1 g Zäpfchen sollten während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche 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 sollten Asacol 1 g Zäpfchen 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.

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

Asacol 1 g Zäpfchen haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit 248 Teilnehmern zeigten sich bei ca. 3 % der Teilnehmer unerwünschte Reaktionen nach Anwendung von Salofalk 1 g Suppositorien. Als häufigste UAW wurden Kopfschmerzen bei ca. 0,8 % und gastrointestinale Beschwerden (Obstipation bei ca. 0,8 %; Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen bei jeweils ca. 0,4 %) berichtet.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Anwendung von Mesalazin beobachtet:

Siehe Tabelle auf Seite 2

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).

Lichtempfindlichkeit

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention		
	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 Lymphsystems		Verändertes Blutbild (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie)	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie	
Herzerkrankungen	Myokarditis, Perikarditis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Allergische und fibrotische Lungenreaktionen (einschließlich Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus, Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Lungeninfiltrat, Pneumonitis)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominalschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung	akute Pankreatitis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz	Nephrolithiasis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Lichtempfindlichkeit	Alopezie	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Arthralgie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Arzneimittelfieber, Lupus erythematosus Syndrom, Pankolitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Erhöhung der Transaminasen und Cholestaseparameter), Hepatitis, cholestatische Hepatitis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane		Oligospermie (reversibel)	

* siehe Abschnitt 4.4. für weitere Informationen

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu Überdosierung liegen wenige Informationen vor (z. B. Anwendung hoher oraler Dosen von Mesalazin in suizidaler Absicht), die jedoch nicht auf Nieren- oder Lebertoxizität hinweisen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und supportiv.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiphlogistika, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel, ATC-Code: A07EC02.

Wirkmechanismus

Der Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung ist unbekannt. Ergebnisse von in vitro-Studien zeigen, dass eine Hemmung der Lipoxigenase eine Rolle spielen könnte. Weiterhin konnte ein Einfluss auf den Prostaglandingehalt der Darmschleimhaut gezeigt werden. Auch kann Mesalazin (5-Aminosalicylsäure/5-ASA) als Radikalfänger reaktiver Sauerstoffverbindungen fungieren. Rektal verabreichtes Mesalazin wirkt hauptsächlich vom Darmlumen her lokal an der Darmschleimhaut und im submukösen Gewebe.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Mesalazin 1 g Zäpfchen wurde in einer multizentrischen Phase III Studie untersucht. In diese Studie wurden 403 Patienten mit einer endoskopisch und histologisch bestätigten leichten bis mittelschweren ulcerativen Proktitis eingeschlossen. Zu Beginn betrug der mittlere Krankheitsaktivitätsindex (DAI) $6,2 \pm 1,5$ (Bereich: 3–10). Die Patienten wurden randomisiert einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeordnet: Behand-

lung mit einem Mesalazin 1 g Zäpfchen (1 g einmal pro Tag (OD)) oder Behandlung mit 3 Zäpfchen à 0,5 g Mesalazin (dreimal 0,5 g pro Tag). Die Behandlungsdauer betrug 6 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war eine klinische Remission definiert als DAI < 4 bei der letzten Studienvisite oder bei Verlassen der Studie. Bei der letzten per Protokoll Analyse hatten 87,9 % der Patienten aus der Mesalazin 1 g Zäpfchen OD Gruppe und 90,7 % der Patienten, die drei Zäpfchen à 0,5 g Mesalazin erhalten hatten, eine klinische Remission erreicht (intention-to-treat Analyse: Gruppe Mesalazin 1 g Zäpfchen OD: 84,0 %; Gruppe, die drei Zäpfchen à 0,5 g Mesalazin erhalten hatten: 84,7 %). Die durchschnittliche Abnahme des DAI im Verlauf der Studie betrug 4,7 in beiden Behandlungsgruppen. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Studienmedikation auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Generelle Gesichtspunkte zu Mesalazin:

Resorption

Die Mesalazin-Resorption ist am höchsten in den proximalen und am niedrigsten in den distalen Darmregionen.

Biotransformation

Mesalazin wird präsystemisch sowohl an der Darmschleimhaut als auch in der Leber zur pharmakologisch unwirksamen N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure (N-Ac-5-ASA) verstoffwechselt. Die Acetylierung scheint hierbei unabhängig vom Acetylierer-Phänotyp des Patienten zu erfolgen. Ein gewisser Anteil des Mesalazins wird auch durch die Dickdarmbakterien acetyliert. Die Proteinbindung von Mesalazin beträgt 43 %, die der N-Ac-5-ASA 78 %.

Elimination

Mesalazin und sein Metabolit N-Ac-5-ASA werden mit dem Stuhl (Hauptanteil), renal (die Menge variiert zwischen 20 und 50 %, abhängig von der Art der Applikation, der galenischen Darreichungsform und deren Mesalazin-Freisetzungsverhalten) und biliär (geringer Anteil) eliminiert. Die renale Exkretion erfolgt hauptsächlich in Form des N-Ac-5-ASA. Ca. 1 % der oral verabreichten Mesalazin-Dosis tritt hauptsächlich in Form von N-Ac-5-ASA in die Muttermilch über.

Spezifische Gesichtspunkte zu Mesalazin 1 g Zäpfchen:

Verteilung

Szintigraphische Untersuchungen Technetium-markierter Mesalazin 500 mg Zäpfchen zeigten eine maximale Ausbreitung der durch die Körpertemperatur geschmolzenen Zäpfchen nach 2–3 Stunden. Die Ausbreitung beschränkte sich primär auf das Rektum und das Rektosigmoid. Es ist anzunehmen, dass sich Mesalazin 1 g Zäpfchen sehr ähnlich verhalten. Sie sind daher besonders zur Behandlung der Proktitis (Colitis ulcerosa des Rektums) geeignet.

Resorption

Bei gesunden Personen lagen die Plasmakonzentrationen von 5-ASA nach Einmalapplikation von 1 g Mesalazin Zäpfchen im Mittel bei 192 ± 125 ng/ml (Bereich: 19–557 ng/ml), die des Hauptmetaboliten N-Ac-5-ASA betragen 402 ± 211 ng/ml (Bereich: 57–1070 ng/ml). Maximale 5-ASA-Plasmakonzentrationen wurden nach $7,1 \pm 4,9$ h (Bereich: 0,3–24 h) erreicht.

Elimination

Bei gesunden Personen wurden nach einmaliger Applikation von 1 g Mesalazin Zäpfchen ca. 14 % der verabreichten 5-ASA-Dosis innerhalb von 48 Stunden im Urin wiedergefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zum Wirkstoff Mesalazin aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Kanzerogenität (Ratte) oder zur Reproduktionstoxizität lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Nierentoxizität (renale Papillennekrosen und epitheliale Schädigungen der proximalen Nierentubuli (pars convoluta) oder des gesamten Nephrons) wurde in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit hohen

oralen Mesalazin-Dosierungen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hartfett

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis (Folienstreifen): PVC/Polyethylen-Folie

Packungsgrößen: Packungen mit 10 Zäpfchen (N1), 20 Zäpfchen, 30 Zäpfchen (N2), 60 Zäpfchen und 90 Zäpfchen (N3).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/anzneimittelsorgung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205811.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.03.2021

10. STAND DER INFORMATION

09.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt