

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Yaldigo 1600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält: 1600 mg Mesalazin.

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 leichten bis mittelschwerem Krankheitsverlauf.
- Langzeitbehandlung zur Vermeidung eines Rezidivs.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

*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 Yaldigo 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 m<sup>2</sup>).

### **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

Yaldigo 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 Yaldigo 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 Yaldigo ist unverzüglich zu beenden, falls ein Verdacht oder Hinweis auf eine Blutungsstörung (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 Yaldigo-haltige Präparate eingenommen haben. Vorsicht ist geboten, wenn Yaldigo einem Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verabreicht wird.

#### Kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen

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

#### Idiopathische intrakranielle Hypertonie

Bei Patienten, die Mesalazin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertonie, einschließlich schwerer oder wiederkehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Tinnitus, hingewiesen werden. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertonie auftritt, sollte ein Absetzen von Mesalazin in Betracht gezogen werden.

#### Lungenerkrankung

Patienten mit einer Lungenerkrankung, insbesondere Asthma, sind während der Behandlung mit Yaldigo 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.

#### Yaldigo enthält Natrium

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

#### Ältere Patienten

Yaldigo 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 einschließlich nichtsteroidaler anti-entzündlicher Arzneimittel (NSAIDs) und Azathioprin, oder Methothrexate, 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 Yaldigo 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. Yaldigo 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 Yaldigo 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. Yaldigo 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 Entwicklungsprogrammberichtet 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 während klinischer Studien oder aus anderen Datenquellen stammen sind folgende:

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).

<b>Systemorganklassen</b>	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )	<b>Sehr selten</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Eosinophilie (als Teil einer allergischen Reaktion)		Verändertes Blutbild (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie), Blutdyskrasie	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Arzneimittelfieber, Lupus erythematosus Syndrom, Pancolitis	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Parästhesie	Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie	Idiopathische intrakranielle Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Herzerkrankungen</b>			Myokarditis, Perikarditis		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>				Allergische und fibrotische Lungenreaktionen (einschließlich Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus, Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Lungeninfiltration, Pneumonitis), Interstitielle Pneumonie, eosinophile Pneumonie, Lungenerkrankung	Pleuritis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	Dyspepsie		Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen	akute Pankreatitis	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Erhöhung der Transaminasen und Cholestase-Parameter), Hepatitis, cholestatische Hepatitis	

<b>Systemorganklassen</b>	<b>Häufig</b> (≥ 1/100 bis < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	<b>Sehr selten</b> (< 1/10.000)	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes</b>	Hautausschlag	Urtikaria, Pruritus	Lichtempfindlichkeit*	Alopezie	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				Myalgie, Arthralgie	Lupus-ähnliches Syndrom mit Perikarditis und Pleuroperikarditis als prominente Symptome sowie Hautausschlag und Gelenkschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				Nierenfunktionsstörung einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Nierenversagen das bei früherem Absetzen der Behandlung reversible sein kann	Nephrolithiasis**
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brüste</b>				Oligospermie (reversibel)	
<b>Generelle Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Fieber, Brustschmerzen			Unverträglichkeit gegen Mesalazin mit Erhöhung des C-reaktiven Proteins und/oder Verschlimmerung der Symptome der Grunderkrankung
<b>Untersuchungen</b>					Kreatinin im Blut erhöht, Gewichtsabnahme, Kreatinin-Clearance verringert, Amylase erhöht, Sedimentationsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen erhöht, Lipase erhöht, BUN erhöht

\*siehe Abschnitt c)

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

### *c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Eine unbekannt Zahl der oben erwähnten Nebenwirkungen ist wahrscheinlich mit der zugrundeliegenden Erkrankung und nicht mit der Yaldigo 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 Yaldigo 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 kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Mesalazin ist ein Aminosalicylat, und Zeichen einer Salicylat-Toxizität schließt Tinnitus, Vertigo, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Benommenheit, Lungenödem, Austrocknung aufgrund von übermäßigem Schwitzen, Durchfall und Erbrechen, Hypoglykämie, Hyperventilation, Störung des Elektrolythaushalts und Blut-pH und Hyperthermie ein. Eine herkömmliche Therapie der Salicylat-Toxizität ist vorteilhaft im Falle einer akuten Überdosierung. Die Hypoglykämie, sowie der Wasser- und Elektrolythaushalt sollen durch die Verabreichung geeigneter Therapiemaßnahmen entsprechend ausgeglichen werden. Die Nierenfunktion muss angemessen überwacht werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

### Wirkmechanismus

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

Yaldigo hemmt die LTB<sub>4</sub>-stimulierte Migration von intestinalen Makrophagen durch das Einschränken der Migration der Makrophagen in die entzündeten Bereiche. Die Bildung proinflammatorischer Leukotriene (LTB<sub>4</sub> und 5-HETE) in Makrophagen der Darmwand wird dadurch gehemmt. Yaldigo aktiviert die PPAR- $\gamma$  Rezeptoren, die einer nukleären Aktivierung intestinaler Entzündungsreaktionen entgegenwirken.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Yaldigo Tablette enthält im Kern 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 Stärkepartikeln 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 und unterstützt als zweiter Trigger auch die Freisetzung von Mesalazin aus der überzogenen Tablette. 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 des 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 mittelschwerem Verlauf der akuten Colitis ulcerosa*

Diese Indikation wurde in einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppel-blinden, multizentrischen Nicht-Unterlegenheitsstudie mit 817 Patienten untersucht, die 3,2g Mesalazin täglich über 8 Wochen erhielten. In Woche acht erreichten 22,4% der auswertbaren Patienten, die mit Yaldigo 1600 mg 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 Yaldigo 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 Yaldigo 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 Verlängerungsstudie 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 Yaldigo 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 acht Wochen nicht auf die Therapie ansprachen und nach weiteren 8 Wochen mit einer täglichen Dosis von 4,8 g Yaldigo auf die Behandlung ansprachen (199), verblieben für weitere 22 Wochen bei einer Dosierung von 4,8g.

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 Erhaltungsstudie (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

Yaldigo 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 Yaldigo 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 Darmlumen 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**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 138193

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.02.2023

**10. STAND DER INFORMATION**

05.2025

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig