

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azzavix 1000 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette Azzavix enthält 1000 mg Mesalazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede magensaftresistente Tablette enthält 4,26 mmol (98 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten

Längliche Tabletten, 22 mm lang und 11 mm Durchmesser, mit einem homogenen, magensaftresistenten, orangefarbenen Überzug.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Azzavix ist angezeigt zur:

Behandlung akuter Phasen einer leichten oder mittelschweren Colitis ulcerosa, Erhaltungstherapie einer Remission bei Colitis ulcerosa.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Während der akuten entzündlichen Phase und bei einer langfristigen Erhaltungstherapie muss der Patient die vom Arzt festgelegte Behandlung genau einhalten, um die beabsichtigte therapeutische Wirkung zu gewährleisten.

Erwachsene

Die Dosierung richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten. Folgende Dosierung wird empfohlen:

Colitis ulcerosa (akute Phase): 1,5–4 g Mesalazin pro Tag, einmal täglich oder in geteilten Dosen. Die Dosis von 4 g wird für Patienten empfohlen, die auf niedrigere Dosen Mesalazin nicht ansprechen. Die Wirkung der Behandlung soll 8 Wochen nach Beginn beurteilt werden.

Colitis ulcerosa (Erhaltungstherapie): 1,5–3 g Mesalazin pro Tag, einmal täglich oder in geteilten Dosen. Die Dosis von 3 g wird für Patienten empfohlen, die auf niedrigere Dosen Mesalazin nicht ansprechen oder die während der akuten Phase höhere Dosen benötigt haben.

Azzavix 500 mg magensaftresistente Tabletten können zur Dosisanpassung verwendet werden.

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien durchgeführt. Die Anwendung von Azzavix bei älteren Patienten muss mit Vorsicht erfolgen und stets auf Patienten mit normaler Nierenfunktion beschränkt bleiben.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mesalazin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Nicht an Kinder unter 5 Jahren verabreichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen vor Mahlzeiten und im Ganzen mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Azzavix magensaftresistente Tabletten bestehen aus einem Mesalazin-haltigen Kern und einem inerten Überzug. Für die verzögerte Freisetzung von Mesalazin ist ein intakter Überzug erforderlich. Aus diesem Grund dürfen die Tabletten nicht geteilt, zerkaut oder zerkleinert werden.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
bestehende Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure und deren Derivate
Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen
Hämorrhagische Diathese

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz: Da Mesalazin, auch bekannt als 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), vorwiegend durch Acetylierung und anschließende Ausscheidung über den Harn eliminiert wird, sind Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Nierenversagen eng zu überwachen; daher ist es ratsam, vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung Leber- und Nierenfunktionstests durchzuführen. Ergeben sich Hinweise auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion muss die Behandlung mit Azzavix sofort beendet werden. Wenn während der Behandlung eine Nierenfunktionsstörung auftritt, muss eine durch Mesalazin induzierte Nephrotoxizität in Betracht gezogen werden.

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.

Es gibt Berichte über Anstiege der Leberenzyme bei Patienten, die Mesalazin-Präparate einnehmen. Die Leberfunktion ist vor und während der Behandlung nach medizinischen Kriterien zu beurteilen. Es ist Vorsicht geboten, wenn Azzavix bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet wird (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfasalazin sind engmaschig zu überwachen. Bei akuten Unverträglichkeitsreaktionen wie Bauchkrämpfen, akuten Bauchschmerzen, Fieber, schweren Kopfschmerzen und Ausschlägen ist die Behandlung sofort abzubrechen. Patienten mit Lungenerkrankungen, insbesondere Asthma, müssen während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Selten wurde über Mesalazin-induzierte kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myokarditis und Perikarditis) berichtet. Vorsicht ist geboten, wenn Mesalazin zur Behandlung von Patienten mit Erkrankungen, die zu Myokarditis oder Perikarditis prädisponieren, eingesetzt wird. Bei Verdacht auf eine kardiale Überempfindlichkeitsreaktion, dürfen Mesalazin-haltige Arzneimittel nicht erneut angewendet werden.

In seltenen Fällen wurden schwere Blutbildveränderungen nach einer Behandlung mit Mesalazin berichtet. Wenn ein Patient unter unerklärlichen Blutungen, Hämatomen, Purpura, Anämie, Fieber oder pharyngolaryngealen Schmerzen leidet, müssen hämatologische Untersuchungen durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Blutdyskrasie ist die Behandlung mit Azzavix beenden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Bei der Behandlung von Patienten mit akutem Magen- oder Duodenalulcus ist Vorsicht geboten. Azzavix Tabletten sind nicht gleichzeitig mit Laxanzien vom Lactulose-Typ oder Ähnlichen anzuwenden, da diese den pH der Fäzes senken und damit die Freisetzung des Wirkstoffs verhindern können.

Blutuntersuchungen (Differenzialblutbild, Leberfunktionstests wie ALT und Serum-Kreatinin) sind nach Ermessen des behandelnden Arztes vor und während der Behandlung durchzuführen.

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.

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)

Dieses Arzneimittel enthält 98 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels (4 g) entspricht 20 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Azzavix stellt eine hohe Natriumaufnahme dar. Dies ist insbesondere zu berücksichtigen bei Personen unter natriumarmer/kochsalzreicher Diät.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie andere Salicylate kann Mesalazin:

die gerinnungshemmende Wirkung von Antikoagulanzen vom Cumarintyp, wie Warfarin reduzieren.
die glucosesenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken.

die urikosurischen Wirkungen von Probenecid und Sulfinpyrazon antagonisieren.

bei gleichzeitiger Anwendung mit Furosemid die Toxizität von Salicylaten bei niedrigeren Dosen als üblich zeigen, da die Substanzen bezüglich der renalen Ausscheidung konkurrieren.

bei gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Substanzen (einschließlich nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) und Azathioprin) das Risiko renaler Nebenwirkungen erhöhen.

die myelosuppressiven Wirkungen von Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Thioguanin steigern.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin und Mesalazin behandelt werden, da dies das Risiko von Blutbildveränderungen erhöhen kann. Die hämatologischen Parameter (vor allem Leukozyten und Thrombozyten) sind regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere zu Beginn einer derartigen therapeutischen Kombination.

die natriuretische Wirkung von Spironolacton reduzieren.

die Ausscheidung von Methotrexat verzögern.

Laxanzien, die Lactulose oder Ähnliches enthalten, können die Freisetzung von Mesalazin aus der Tablette verhindern und damit seine Wirkung reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mesalazin darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, ausgenommen der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt nach Einschätzung des Arztes die möglichen Risiken. Die Grunderkrankung (chronisch entzündliche Darmerkrankung, CED) selbst kann die Risiken für den Schwangerschaftsverlauf erhöhen.

Schwangerschaft

Mesalazin passiert die Plazentaschranke, wobei die Konzentration im Nabelschnurplasma geringer ist als im Plasma der Mutter. Die Konzentrationen des Metaboliten Acetylmisalazin im Nabelschnurplasma und im Plasma der Mutter waren vergleichbar. Tierexperimentelle Studien mit oralem Mesalazin ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Es gibt keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Mesalazin bei Schwangeren. Die veröffentlichten Daten zur Anwendung von Mesalazin beim Menschen sind begrenzt und zeigen keine erhöhte Gesamtrate angeborener Missbildungen. Einige Daten zeigen eine erhöhte Rate von Früh- und Totgeburten und geringem Geburtsgewicht. Jedoch treten diese negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft auch in Verbindung mit akuten Schüben chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen auf.

Bei Neugeborenen, deren Mütter mit Pentasa retard behandelt wurden, wurden Veränderungen des Blutbildes (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie) beobachtet.

Ein Fall von Nierenversagen bei einem Neugeborenen wurde nach Langzeitanwendung einer hohen Dosis Mesalazin (2-4 g, oral) während der Schwangerschaft berichtet.

Stillzeit

Mesalazin tritt in die Muttermilch über. Die Mesalazin-Konzentration in der Muttermilch ist geringer als im Blut der Mutter, wohingegen der Metabolit Acetylmisalazin in ähnlichen oder höheren Konzentrationen vorliegt.

Es wurden keine kontrollierten Studien mit Mesalazin während der Stillzeit durchgeführt. Es sind derzeit nur wenige Daten zur oralen Anwendung während der Stillzeit verfügbar. Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Diarrhö können nicht ausgeschlossen werden. Falls bei dem Säugling Durchfall auftritt, ist das Stillen zu beenden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen von Mesalazin auf die männliche und weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Wirkung von Mesalazin auf die Fertilität beim Menschen vor.

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. Es wird davon ausgegangen, dass Azzavix einen vernachlässigbaren Einfluss auf diese Fähigkeiten hat.

4.8. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeiten geordnet aufgelistet. Die angeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); 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).

Organsystem	Häufigkeit nach MedDRA		
	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		Veränderungen des Blutbildes (Agranulozytose, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, aplastische Anämie)	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Arzneimittelfieber, Lupus-erythematodes-Syndrom, Pankolitis	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie	
Herzerkrankungen	Myokarditis, Perikarditis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Allergische Reaktionen der Lunge (Dyspnoe, Husten, allergische Alveolitis, eosinophile Pneumonie, Lungeninfiltration, Pneumonitis)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Unwohlsein, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Erbrechen	Akute Pankreatitis, Verschlechterung der Symptome der Colitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Veränderungen der Leberfunktionswerte (Anstieg der Transaminasen und Cholestase-Parameter), Hepatitis, cholestatiche Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des	Lichtempfindlichkeit*	Alopezie, Erythema multiforme	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen

Unterhautzellgewebe			Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Interstitielle Nephritis, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom	Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Oligospermie (reversibel)	

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

**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).

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: 043 (0) 50 555 36207
 Website: <https://www.basg.gv.at>

4.9. Überdosierung

Mesalazin ist ein Aminosalicylat. Zeichen einer Salicylat-Toxizität sind Tinnitus, Vertigo, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Lungenödem, Dehydratation infolge von Schwitzen, Diarrhö und Erbrechen, Hypoglykämie, Hyperventilation, Störungen des Elektrolythaushalts und pH-Werts im Blut sowie Hyperthermie.

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Mesalazin; die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Bei akuter Überdosierung kann die konventionelle Therapie der Salicylat-Vergiftung von Nutzen sein. Eine Hypoglykämie und ein Flüssigkeits- und Elektrolyt-Ungleichgewicht sind durch geeignete Therapiemaßnahmen zu korrigieren. Eine ausreichende Nierenfunktion muss aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Obwohl der entzündungshemmende Wirkmechanismus von 5-ASA nicht bekannt ist, werden mehrere Möglichkeiten in Betracht gezogen:

Hemmung der Prostaglandinsynthese (Hemmung des Cyclooxygenase-Signalwegs), wodurch die Produktion inflammatorischer Prostaglandine reduziert wird.

Hemmung der Synthese von chemotaktischen Leukotrienen (Hemmung des Lipoxygenasesignalwegs), wodurch die Entzündung reduziert wird.

Hemmung der Chemotaxis von Makrophagen und Neutrophilen im geschwollenen Gewebe.

Die neuesten Daten deuten darauf hin, dass 5-ASA ein biologisches Antioxidans ist und dass seine Wirkung auf der Aufnahme von sauerstofffreien Radikalen beruht.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei gesunden nüchternen Probanden werden unter Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung 6 Stunden nach der Einnahme maximale Plasmaspiegel erreicht; die Plasmaspitzenkonzentration beträgt 1,98 µg/ml 5-ASA.

Biotransformation

Die Acetylierung von 5-ASA findet unabhängig vom Acetyliererstatus in Leber und Darmwand statt. Der Acetylierungsprozess scheint zwar sättigbar zu sein, doch zeigte unter therapeutischen Dosen (250–500 mg) weder die maximale Plasmakonzentration noch die AUC-Plasmakonzentration vs. Zeit für 5-ASA im Steady State eine Abweichung von der Dosislinearität.

Elimination

Nach oraler Anwendung wird 5-ASA zu einem hohen Prozentsatz als Ac-5-ASA in Urin und Fäzes ausgeschieden. Tatsächlich liegen im Urin mehr als 90 % des Arzneimittels in Form von Metaboliten vor.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von hohen oralen Mesalazin-Dosen wurde eine Nierentoxizität beobachtet. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Natriumcarbonat, wasserfrei
Glycin
Povidon
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Calciumstearat

Filmüberzug:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 Prozent
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1)
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2)
Sebacinsäuredibutylester
Talkum
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)
Povidon

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen in einem Umkarton mit 60 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astro-Pharma GmbH
Allerheiligenplatz 4
1200 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140412

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

05/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.