

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azzavix 1500 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 1500 mg Mesalazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede magensaftresistente Tablette enthält 48 mg Natrium (2,08 mmol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten

Rötliche, ovale (23 mm lang und 12 mm im Durchmesser), bikonvexe, magensaftresistente Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mesalazin wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Behandlung des akuten Schubs der leichten oder mittelschweren Colitis ulcerosa.
- Erhaltungstherapie einer Remission bei Colitis ulcerosa.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Während des akut entzündlichen Stadiums und in der langfristigen Erhaltungstherapie muss der Patient die vom Arzt festgelegte Behandlung genau befolgen, um die beabsichtigte therapeutische Wirkung sicherzustellen.

Erwachsene

Die Dosierung ist dem individuellen Ansprechen des Patienten anzupassen. Empfohlene Dosierung:

- Colitis ulcerosa (Akutbehandlung): 1,5-4 g Mesalazin täglich, als Einzeldosis oder auf mehrere Einnahmen aufgeteilt. Die Dosis von 4 g wird für Patienten empfohlen, die nicht auf niedrigere Dosen von Mesalazin ansprechen. Die Wirkung der Behandlung ist 8 Wochen nach deren Beginn zu beurteilen.
- Colitis ulcerosa (Erhaltungstherapie): 1,5-3 g Mesalazin täglich, als Einzeldosis oder auf mehrere Einnahmen aufgeteilt. Die Dosis von 3 g wird für Patienten empfohlen, die nicht auf niedrigere Dosen von Mesalazin ansprechen und für Patienten, die während des akuten Schubs höhere Dosen benötigten.

Zur Dosisanpassung können niedrigere Wirkstoffstärken dieses Arzneimittels verwendet werden.

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien durchgeführt. Die Anwendung von Mesalazin bei älteren Patienten muss mit Vorsicht erfolgen und ist stets auf Patienten mit normaler Nierenfunktion zu beschränken.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen vor den Mahlzeiten und im Ganzen mit 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 Salicylate (einschließlich Mesalazin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²)
- Schwere Leberfunktionsstörung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Blutuntersuchungen (großes Blutbild; Leberwerte wie ALT oder AST; Serumkreatinin) und die Beurteilung des Urinstatus (Teststreifen) sind nach Ermessen des behandelnden Arztes vor und während der Behandlung durchzuführen.
- Es liegen Berichte über erhöhte Leberenzymwerte bei Patienten vor, die Präparate mit Mesalazin einnehmen. Die Leberfunktion ist vor und während der Behandlung nach medizinischen Kriterien zu überprüfen. Bei der Verabreichung von Mesalazin an Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz: Da Mesalazin, auch bekannt als 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), hauptsächlich durch Acetylierung und anschließende Ausscheidung im Urin eliminiert wird, müssen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Nierenversagen engmaschig überwacht werden. Es ist daher ratsam, vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig Leber- und Nierenfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit Azzavix muss sofort abgebrochen werden, wenn Anzeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion vorliegen. Wenn sich während der Behandlung die Nierenwerte verschlechtern, muss eine Mesalazin-induzierte Nephrotoxizität vermutet werden.
- Es wurden Fälle von Nephrolithiasis bei der Anwendung von Mesalazin gemeldet, einschließlich Nierensteinen mit einem Gehalt von 100 % Mesalazin. Es wird empfohlen, während der Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen.
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin sind engmaschig zu überwachen. Sollten akute Unverträglichkeitsreaktionen, wie z.B. Bauchkrämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, schwere Kopfschmerzen und Hautausschläge auftreten, ist die Behandlung sofort abzubrechen.
- Patienten mit Lungenerkrankungen, insbesondere Asthma, sind während der Behandlung sorgfältig zu überwachen.

- Selten wurde über Mesalazin-induzierte kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myokarditis und Perikarditis) berichtet. Vorsicht ist geboten, wenn Mesalazin zur Behandlung von Patienten eingesetzt wird, die Erkrankungen haben, die zu Myokarditis oder Perikarditis prädisponieren. Bei Verdacht einer kardialen Überempfindlichkeitsreaktion dürfen Mesalazin-haltige Arzneimittel nicht erneut angewendet werden.
- In seltenen Fällen wurden nach der Behandlung mit Mesalazin von schweren Blutdyskrasien berichtet. Beim Auftreten von unerklärlichen Blutungen, Hämatomen, Purpura, Anämie, Fieber oder Hals/Kehlkopfschmerzen sind hämatologische Untersuchungen durchzuführen. Falls der Verdacht einer Blutdyskrasie besteht, ist die Behandlung mit Azzavix zu beenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
- Mesalazin wird bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese (erhöhter Blutungsneigung) nicht empfohlen.
- 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 ist beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen wie z. B. Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abzusetzen.
- 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).
- Bei Patienten, die Mesalazin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) berichtet. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertonie, einschließlich starker oder wiederkehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Tinnitus, hinzuweisen. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertonie auftritt, ist das Absetzen von Mesalazin in Betracht zu ziehen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 48 mg Natrium pro magenresistenter Tablette, entsprechend 2,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels (4 g), die eine Kombination mit anderen verfügbaren Stärken erfordert (z. B. zwei Tabletten zu je 1.500 mg und eine Tablette zu je 1.000 mg), enthält insgesamt 194 mg Natrium, was 9,7 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis für Natrium entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie andere Salicylate auch, kann Mesalazin

- die gerinnungshemmende Wirkung von Antikoagulanzen vom Cumarintyp, wie z. B. Warfarin, reduzieren.
- die glucosesenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken.
- der urikosurische Wirkung von Probenecid und Sulfinpirazon entgegenwirken.
- zum Auftreten der Toxizität von Salicylaten bei niedrigeren als den sonst üblichen Dosen führen, wenn es zusammen mit Furosemid verabreicht wird, da es um die renale Ausscheidung konkurriert.

- das Risiko von renalen Nebenwirkungen durch die gleichzeitige Anwendung bekannter nephrotoxischer Wirkstoffe, einschließlich nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) und Azathioprin erhöhen.
- die myelosuppressiven Effekte von Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin erhöhen. Bei der gleichzeitigen Behandlung von Patienten mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin und Mesalazin ist Vorsicht geboten, da es die Wahrscheinlichkeit einer Blutdyskrasie erhöhen kann. Die hämatologischen Parameter (insbesondere Leukozyten und Thrombozyten) müssen regelmäßig überwacht werden, insbesondere zu Beginn einer solchen Behandlungskombination.
- Die natriuretische Wirkung von Spironolacton verringern.
- Mesalazin kann die Ausscheidung von Methotrexat verzögern.
- Laktoseartige Abführmittel oder ähnliche Mittel können die Freisetzung von Mesalazin aus der magensaftresistenten Tablette verhindern, was die Wirkung verringern würde.

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 Acetylmесalazin 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 Mesalazin 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 wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Mesalazin-Konzentration in der Muttermilch ist geringer als im Blut der Mutter, während der Metabolit Acetylmесalazin 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 über die Auswirkungen auf Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass der Einfluss von Azzavix auf diese Fähigkeiten vernachlässigbar ist.

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).

Systemorganklasse	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention		
	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-erythematoses-Syndrom, Pankolitis	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie	Idiopathische intrakranielle Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)
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, cholestatische Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Lichtempfindlichkeit*	Alopezie, Erythema multiforme	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS- Syndrom), Stevens-Johnson- Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrank- ungen		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

Mesalazin ist ein Aminosalicylat. Der Wirkmechanismus von Mesalazin ist noch nicht vollständig geklärt, scheint jedoch eine lokale entzündungshemmende Wirkung auf die Epithelzellen des Dickdarms zu haben.

Die Produktion von Arachidonsäure-Metaboliten in der Schleimhaut, sowohl über den Cyclooxygenase- als auch über den Lipxygenase-Stoffwechselweg, ist bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erhöht, und es ist möglich, dass Mesalazin die Entzündung lindert, indem es die Cyclooxygenase blockiert und die Prostaglandinbildung im Dickdarm hemmt.

Mesalazin hat das Potenzial, die Aktivierung des Kernfaktors Kappa B (NF-κB) und damit die Produktion wichtiger proinflammatorischer Zytokine zu hemmen. Eine Beeinträchtigung der PPAR-γ-Nukleärrezeptoren (γ-Form der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren) könnte bei Colitis ulcerosa eine Rolle spielen. PPAR-γ-Rezeptoragonisten haben sich bei Colitis ulcerosa als wirksam erwiesen, und es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass der Wirkmechanismus von Mesalazin über PPAR-γ-Rezeptoren vermittelt sein könnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei gesunden nüchternen Probanden werden unter Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung 5 Stunden nach der Einnahme maximale Plasmaspiegel erreicht; die Plasmaspitzenkonzentration beträgt 2,49 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

silikatisierte mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei

Calciumstearat

Tablettenüberzug:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 Prozent

Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1)

Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2)

Dibutylsebacat

Talkum

Titandioxid (E 171)

Macrogol

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 36,60 oder 96 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 Vertrieb und Handel von pharmazeutischen Produkten GmbH

Allerheiligenplatz 4

1200 Wien

Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

06/2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig