

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mezavant 1200 mg enterodepottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 1200 mg mesalazin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterodepottablett

Rød-brun, ellipseformet, filmdrasjert tablett (størrelse 20,5 × 9,5 × 7,5 mm), inngravert på den ene siden med S476.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne, inkludert eldre (> 65 år)

Til indusering og opprettholdelse av klinisk og endoskopisk remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt.

Barn og ungdom (som veier mer enn 50 kg og 10 år eller eldre)

For indusering og opprettholdelse av klinisk og endoskopisk remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Mezavant er beregnet for oral administrasjon én gang daglig. Tablettene må ikke knuses eller tygges. Tablettene bør tas med mat.

Voksne, inkludert eldre (> 65 år)

For å indusere remisjon: ta 2,4 g til 4,8 g (to til fire tabletter) én gang daglig. Den høyeste dosen på 4,8 g/dag anbefales for pasienter som ikke responderer til lavere doser mesalazin. Når den høyeste dosen (4,8 g/dag) brukes, må behandlingseffekten vurderes etter 8 uker.

For å opprettholde remisjonen: ta 2,4 g (to tabletter) én gang daglig.

Barn og ungdom (som veier mer enn 50 kg og 10 år eller eldre)

For indusering av remisjon (initialt 8 uker): 2,4 g til 4,8 g (to til fire tabletter) skal tas en gang daglig. For opprettholdelse av remisjon: 2,4 g (to tabletter) skal tas en gang daglig.

Mesalazin 1200 mg tabletter bør ikke brukes av pediatriske pasienter som veier 50 kg eller mindre og bør ikke brukes av pediatriske pasienter under 10 år på grunn av mangel på data vedrørende sikkerhet og effekt hos disse pasientene.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Spesifikke studier har ikke blitt utført for å undersøke mesalazin hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent overfølsomhet overfor salisylater (inkludert mesalazin) eller overfor noen av hjelpestoffene angitt i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) og/eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Rapporter om nedsatt nyrefunksjon, inkludert mindre nefropatier, akutt/kronisk interstitiell nefritt og nyresvikt har vært forbundet med legemidler som inneholder mesalazin og prodrug-substanser av mesalazin. Mezavant må brukes med forsiktighet hos pasienter med bekreftet mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales at nyrefunksjonen hos alle pasienter undersøkes før behandlingen startes og deretter minst to ganger i året mens behandlingen pågår, basert på klinisk vurdering som tar i betraktning grunnleggende nyrefunksjon. **Mesalazin behandling bør avsluttes dersom nyrefunksjonen forverres.**

Pasienter med kronisk nedsatt lungefunksjon, spesielt astma, er utsatt for overfølsomhetsreaksjoner og må overvåkes nøye.

Etter mesalazin-behandlinger er det i sjeldne tilfeller rapportert alvorlig bloddyskrasi. Dersom pasienten utvikler uforklarlig blødning, blåmerker, purpura, anemi, feber eller sår hals, bør det foretas hematologiske undersøkelser. Dersom det foreligger mistanke om bloddyskrasi, bør behandlingen avbrytes (se pkt. 4.5 og 4.8).

Mesalazin-induserte kardiale overfølsomhetsreaksjoner (myo- og perikarditt) er i sjeldne tilfeller rapportert med Mezavant og andre mesalazinholdige preparater. Forsiktighet bør utvises når dette medikamentet foreskrives til pasienter med tilstander som predisponerer for å utvikle myo- eller perikarditt. Hvis det foreligger mistanke om slike overfølsomhetsreaksjoner, må ikke produkter som inneholder mesalazin introduseres på nytt.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), slik som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert i forbindelse med mesalazin-behandling.

Behandling med mesalazin bør avbrytes ved første tegn på og symptomer i form av alvorlige hudreaksjoner slik som utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

Mesalazin har vært forbundet med akutt intoleransesyndrom som kan være vanskelig å skille fra et oppbluss av kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Selv om den nøyaktige frekvensen av forekomsten ikke er bestemt, har det forekommet hos 3 % av pasientene i kontrollerte kliniske studier av mesalazin eller sulfasalazin. Symptomer inkluderer kramper, akutt magesmerte og blodig diaré, av og til feber, hodepine og utslett. Dersom det er mistanke om akutt intoleransesyndrom, kreves det at behandlingen avbrytes omgående og at produkter som inneholder mesalazin ikke introduseres på nytt.

Det er rapportert økte leverenzymnivåer hos pasienter som tar medikamenter inneholdende mesalazin. Det anbefales at det tas forholdsregler dersom mesalazin administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det bør tas forsiktighetsregler når pasienter som er allergiske mot sulfasalazin behandles på grunn av den mulige risikoen for krysssensitivitets reaksjoner mellom sulfasalazin og mesalazin.

Organisk eller funksjonell obstruksjon i øvre del av mage-tarmkanalen kan forsinke innsettingen av produktets virkning.

Det er rapportert om tilfeller av nyrestein ved bruk av mesalazin, inkludert steiner som består av 100 % mesalazin. Det anbefales å sikre tilstrekkelig væskeinntak under behandlingen. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per maksimal anbefalt dose (4 tabletter), og er så godt som ”natriumfritt”.

Interferens med laboratorieanalyser

Bruk av mesalazin kan føre til feilaktig forhøyede analyseresultater ved måling av normetanefrin i urin ved hjelp av væskrokromatografi med elektrokjemisk deteksjon, på grunn av likheten i kromatogrammene til normetanefrin og mesalazins viktigste metabolitt, N-acetyl-5-aminosalisylsyre (N-Ac-5-ASA). Bruk av en alternativ, selektiv test for normetanefrin bør vurderes.

Mesalazin kan gi rødbrun misfarging av urinen etter kontakt med blekemidler med natriumhypokloritt (f.eks. i toalett vasket med blekemidler som inneholder natriumhypokloritt).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er blitt utført med Mezavant og andre legemidler hos friske, voksne forsøkspersoner for å evaluere eventuell effekt av mesalazin på farmakokinetiske egenskaper og sikkerhet av tre mye brukte antibiotika. Det ble ikke funnet klinisk signifikante interaksjoner mellom mesalazin og amoxicillin, metronidazol eller sulfametoksazol.

Følgende interaksjoner mellom legemidler har imidlertid vært rapportert for mesalazinholdige preparater.

- Forsiktighet anbefales når kjente nefrotoksiske midler brukes sammen med mesalazin, inkludert ikke-steroider, antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og azatioprin, fordi disse kan øke risikoen for ugunstige nyrereaksjoner.
- Mesalazin hemmer tiopurinmetyltransferase. Hos pasienter som tar azatioprin eller 6-merkaptopurin og/eller andre aktive substanser som er kjent for å gi myelotoksisitet, anbefales forsiktighet ved samtidig bruk av mesalazin fordi dette kan øke muligheten for bloddyskrasi, beinmargssvikt og medfølgende komplikasjoner (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Administrasjon med antikoagulantia av kumarintype, f.eks. warfarin, kan føre til redusert antikoagulasjon. Protrombintid bør overvåkes nøye dersom denne kombinasjonen er nødvendig.

Det anbefales at Mezavant administreres sammen med mat (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset erfaring med mesalazin ved graviditet. Mesalazin passerer placenta, men gir langt lavere konsentrasjoner i fosteret enn de som er observert ved terapeutisk bruk hos voksne. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av mesalazin på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Bivirkninger (inkludert forstyrrelser i blodtelling slik som leukopeni, trombocytopeni og anemi) ble rapportert hos spedbarn født av mødre som ble eksponert for mesalazin

under graviditet. Mesalazin må kun brukes ved graviditet når fordelene veier opp for risikoene. Forsiktighet må utvises ved høye doser mesalazin.

Amming

Mesalazin utskilles i lave konsentrasjoner i morsmelk. Acetylert form av mesalazin utskilles i høyere konsentrasjoner i morsmelk. Forsiktighet må utvises hvis mesalazin brukes under amming, og kun hvis fordelene oppveier risikoene. Akutt diaré har blitt rapportert sporadisk hos ammende spedbarn.

Fertilitet

Mesalazindata viser ingen vedvarende effekt på mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Mesalazin anses å ha ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene i den samlede sikkerhetsanalysen fra kliniske studier med Mezavant hos 3611 pasienter, var kolitt (inkludert ulcerøs kolitt) 5,8 %, magesmerter 4,9 %, hodepine 4,5 %, avvikende resultater fra leverfunksjonsprøver 2,1 %, diaré 2,0 % og kvalme 1,9 %.

Sikkerhetsprofilen i den pediatrike populasjonen samsvarer med sikkerhetsprofilen i studier hos voksne og erfaring etter markedsføring.

Bivirkninger er angitt etter organklasser (se tabell under). Innen hver organklasse er bivirkningene klassifisert etter frekvens med følgende definisjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger (ADR) forbundet med Mezavant		
Organklassesystem	Insidenskategori	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Trombocytopeni*
	Sjeldne	Agranulocytose*
	Ikke kjent	Aplastisk anemi*, leukopeni*, nøytropeni*, pancytopeni*
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Ansiktsødem
	Ikke kjent	Overfølsomhet*, anafylaktisk sjokk, angioødem
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine*
	Mindre vanlige	Svimmelhet, søvnighet, tremor
	Ikke kjent	Økt intrakranielt trykk, nevropati
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresmerter
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Takykardi
	Ikke kjent	Myokarditt*, perikarditt*
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Faryngolaryngeale smerter*
	Ikke kjent	Overfølsomhetspneumonitt (inkludert interstitiell pneumonitt, allergisk alveolitt, eosinofil pneumonitt), bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominal distensjon, abdominalsmerter*, kolitt, diaré*, dyspepsi, oppkast, flatulens, kvalme
	Mindre vanlige	Pankreatitt, rektalpolypper
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Leverfunksjonsforstyrrelser* (f.eks. ALAT, ASAT, bilirubin)
	Ikke kjent	Hepatitt, gallestein, levertoksisitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Kløe, utslett*
	Mindre vanlige	Akne, alopeci, urticaria
	Sjeldne	Lysoverfølsomhet
	Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom (SJS)*, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler,	Vanlige	Artralgi, ryggsmarter

bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Myalgi
	Ikke kjent	Systemisk lupus erythematosus-lignende syndrom, lupus-lignende syndrom
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Nyresvikt*
	Ikke kjent	Interstitiell nefritt*, nefrotisk syndrom*, nyrestein*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Oligospermi (reversibel)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni, fatigue, pyreksi*

*Se pkt. 4.4

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Økt intrakranielt trykk

Tilfeller av økt intrakranielt trykk med papilleødem (pseudotumor cerebri eller benign intrakraniell hypertensjon) er rapportert ved bruk av mesalamin. Hvis den ikke oppdages kan denne tilstanden medføre begrensning av synsfeltet som kan utvikle seg til permanent synstap. Mesalamin skal seponeres hvis dette syndromet oppstår.

Lysoverfølsomhet

Mer alvorlige reaksjoner er rapportert hos pasienter med eksisterende hudtilstander slik som atopisk dermatitt og atopisk eksem.

Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), inkludert legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), slik som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert i forbindelse med mesalazin-behandling (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Mezavant er et aminosalisylat, og tegn på salisylatforgiftning inkluderer tinnitus, vertigo, hodepine, forvirring, døsighet, lungeødem, dehydrering som følge av svetting, diarè og oppkast, hypoglykemi, hyperventilering, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og blod-pH og hypertermi.

Konvensjonell terapi for salisylatforgiftning kan være fordelaktig ved tilfeller av akutt overdosering. Hypoglykemi og ubalanse i væske- og elektrolyttbalansen bør korrigeres ved hjelp av administrasjon av adekvat behandling. Nyrefunksjonen må holdes tilstrekkelig vedlike.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Aminosalisylsyrepreparater, ATC-kode: A07E C02

Virkningsmekanisme

Mesalazin er et aminosalisylat. Mesalazins virkningsmekanisme er ikke helt klarlagt, men det synes å ha en lokal antiinflammatorisk effekt på epitelceller i kolon. Slimhinne-produksjon av arakidonsyre-metabolitter, både via cyklooksigenase- og lipoksygenasesystemet, ordner økt hos pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom, og det er mulig at mesalazin reduserer inflammasjonen ved å blokkere cyklooksigenase og hemme prostaglandinproduksjonen i kolon. Mesalazin har potensiale til å hemme aktivering av nukleærfaktor kappa B (NFκB) og dermed dannelse av viktige proinflammatoriske cytokiner. Det er nylig foreslått at hemming av nukleære PPARγ-reseptorer (γ-form av peroksisomproliferatoraktiverte reseptorer) kan være involvert ved ulcerøs kolitt. PPARγ-reseptoragonister har vist effekt ved ulcerøs kolitt, og det er holdepunkter for at mesalazins virkningsmekanisme kan være mediert av PPARγ-reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

Mezavant-tabletter inneholder en kjerne av mesalazin (5-aminosalisylsyre) 1,2 g, formulert i et multi-matrisesystem. Dette systemet er drasjert med metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:1) og metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:2), designet for å forsinke frisettingen av mesalazin til eksponering for ca. pH 7.

Klinisk effekt og sikkerhet

Mezavant ble undersøkt i to lignende placebokontrollerte Fase 3-studier (SPD476-301 og SPD476-302) med 623 randomiserte pasienter som hadde mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt. 2,4 g/dag og 4,8 g/dag Mezavant administrert sammen med mat ga statistisk overlegne resultater i forhold til placebo med hensyn til antall pasienter som opplevde remisjon fra sin ulcerøse kolitt etter 8 ukers behandling. Ved å bruke en sykdomsaktivitetsindeks for ulcerøs kolitt (UC-DAI), ble remisjon definert som en UC-DAI-skåre på ≤1 og en skår på 0 for rektal blødning og avføringsfrekvens og minst 1 poengs reduksjon i sigmoidoskopskår i forhold til baseline. Studie SPD476-302 inkluderte en komparator, 2,4 g/dag mesalazin med pH 7-avhengig modifisert frisetting (depottablett) (0,8 g administrert i 3 delte doser) som en intern referansegruppe. For den primære variabelen av remisjon ble det oppnådd følgende resultater:

Studie SPD476-301 (n=262[#])				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/dag fordelt på to doser	Mezavant 4,8 g/dag én gang daglig	
% pasienter i remisjon	12,9	34,1*	29,2*	
Studie SPD476-302 (n=341[#])				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/dag én gang daglig	Mezavant 4,8 g/dag én gang daglig	Mesalazin med pH 7-avhengig modifisert frisetting 2,4g/dag fordelt på tre doser
% pasienter i remisjon	22,1	40,5*	41,2*	32,6 ^{NS}

[#]Basert på ITT-populasjon («Intention-to-treat»); * Statistisk forskjellig fra placebo (p < 0,025);

^{NS} Ikke signifikant (p > 0,05)

En fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblind, parallell gruppestudie ble utført på 107 pediatriske pasienter i alderen 5 til 17 år (inkludert) med mild til moderat ulcerøs kolitt for å evaluere sikkerheten og effekten av Mezavant hos både dobbeltblinde akutte (Double-Blind Acute, DBA) og dobbeltblinde

vedlikeholdsfaser (Double-Blind Maintenance, DBM). Forsøkspersoner fikk en lav eller en høy vektbasert dose mesalazin i fire vektgrupper: 18 kg til ≤ 23 kg (n=3), > 23 kg til < 35 kg (n=9), > 35 kg til < 50 kg (n=29) og > 50 kg til < 90 kg (n=66). Den lave dosen varierte fra 900 mg/dag til 2400 mg/dag, og den høye dosen varierte fra 1800 mg/dag til 4800 mg/dag. Kliniske effekter av 1200 mg mesalazin tabletter ble evaluert hos 66 forsøkspersoner > 50 kg til ≤ 90 kg i alderen fra 10 til 17 år.

Primært endepunkt for de dobbeltblinde behandlingsfasene ble definert basert på klinisk respons. Klinisk respons ble definert som score for partiell sykdomssekvensaktivitetsindeks for ulcerøs kolitt (Ulcerative Colitis Disease Activity Index, UC-DAI) på ≤ 1 med en score på 0 for endetarmsblødning og ≤ 1 for avføringsfrekvens og legens totalvurdering = 0.

Etter 8 ukers behandling i DBA-fasen oppnådde 37,0 % av forsøkspersonene en klinisk respons i lavdose-armen sammenlignet med 65,4 % av forsøkspersonene i høydose-armen. Responsraten ved uke 8 i disse doseringsarmene var henholdsvis 50,0 % og 56,3 % hos forsøkspersoner som veide > 50 kg til < 90 kg som fikk 1200 mg mesalazin tabletter. I DBM-fasen, etter 26 ukers behandling, opprettholdt 54,8 % av forsøkspersonene en klinisk respons i lavdose-armen sammenlignet med 53,3 % i høydose-armen. Responsraten ved uke 26 var 50 % i begge doseringsarmene hos forsøkspersoner som veide > 50 kg til < 90 kg og som fikk 1200 mg mesalazin tabletter. Studien var ikke designet for å vurdere forskjeller mellom lav dose og høy dose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkningsmekanismen til mesalazin (5-ASA) er ikke helt klarlagt, men synes å være lokal, og derfor er klinisk effekt av mesalazin ikke korrelert med farmakokinetisk profil. Hoveddelen av clearance av mesalazin er via metabolisering til N-acetyl-5-aminosalisylsyre (Ac-5-ASA) som er farmakologisk inaktiv.

Absorpsjon

Gamma-scintigrafiske studier har vist at en enkeltdose med 1,2 g mesalazin passerte raskt og intakt gjennom den øvre fordøyelseskanalen hos fastende, friske frivillige. Scintigrafiske bilder viste tegn etter radiomerket sporstoff gjennom kolon, og indikerte at mesalazin hadde spredd seg i dette området av den gastrointestinale trakten. Fullstendig oppløsning av mesalazin og fullstendig frisetting av mesalazin hadde funnet sted etter ca. 17,4 timer.

Samlet absorpsjon av mesalazin fra mesalazin 2,4 g eller 4,8 g gitt én gang daglig i 14 dager til friske frivillige, ble funnet å være ca. 21-22 % av administrert dose.

I en enkeltdosestudie ble mesalazin 1,2 g, 2,4 g og 4,8 g gitt til fastende, friske forsøkspersoner. Mesalazins plasmakonsentrasjon kunne påvises etter 2 timer (median) og var maksimal etter gjennomsnittlig 9-12 timer ved de undersøkte dosene. Farmakokinetikkparametrene varierte svært mye mellom forsøkspersoner. Systemisk mesalazineksponering uttrykt som areal under plasmakonsentrasjon-tidkurven (AUC), var doseproporsjonal for 1,2 g til 4,8 g mesalazin. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av mesalazin økte omtrent doseproporsjonalt mellom 1,2 g og 2,4 g og mindre proporsjonalt mellom 2,4 g og 4,8 g mesalazin, hvor dosenormalisert verdi ved 4,8 g representerte gjennomsnittlig 74 % av den ved 2,4 g, basert på geometrisk gjennomsnitt.

I en farmakokinetisk enkelt- og flerdosestudie av mesalazin 2,4 og 4,8 g administrert med standard måltider til 56 friske frivillige, kunne plasmakonsentrasjoner av mesalazin måles etter 4 timer og var maksimale innen 8 timer etter den enkeltdose. Ved steady state (generelt oppnådd innen 2 dager etter dosering), var akkumulering av 5-ASA 1,1 til 1,4 ganger for dosene på henholdsvis 2,4 g og 4,8 g over det som var forventet basert på farmakokinetikk med enkeltdose.

Administrasjonen av én enkeltdose mesalazin 4,8 g sammen med et fettriikt måltid medførte ytterligere forsinket absorpsjon, og mesalazins plasmakonsentrasjon kunne påvises ca. 4 timer etter dosering. Et fettriikt måltid økte imidlertid den systemiske mesalazineksponeringen (gjennomsnittlig $C_{\max}$ med 91 %, gjennomsnittlig AUC med 16 %) sammenlignet med resultater fra fastende tilstand. Mesalazin ble gitt sammen med mat i fase 3-studiene.

I en farmakokinetikkstudie med enkeltdoser av mesalazin ble 4,8 g gitt til 71 fastende, friske frivillige, menn og kvinner, (28 unge (18-35 år), 28 eldre (65-75 år), 15 eldre (>75 år). Økende alder medførte økt systemisk eksponering (inntil omtrentlig dobling, basert på AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ og $C_{\max}$) for mesalazin og metabolitten N-acetyl-5-aminosalisylsyre, men påvirket ikke mesalazins absorpsjonsgrad. Økende alder medførte langsommere tilsynelatende eliminasjon av mesalazin, men det var stor interindividuell variasjon. Systemisk eksponering hos enkeltindivider var omvendt korrelert med nyrefunksjon, vurdert ved estimert kreatininclearance.

I en fase 1, multisenter, åpen studie (SPD476-112) hos pediatrike forsøkspersoner (5 til 17 år) diagnostisert med UC, ble dosering av mesalazin stratifisert etter vekt. Forsøkspersonene ble randomisert til 1 av 3 mulige behandlinger: 30, 60 eller 100 mg/kg/dag. Forsøkspersonene fikk en total dose mellom 900 og 4800 mg mesalazin per dag i 7 dager.

Farmakokinetisk steady-state ble oppnådd på dag 5 for alle doser. På dag 7 økte systemisk 5-ASA-eksponering, målt med gjennomsnittlig AUC_{ss} og $C_{\max, ss}$, på en doseproporsjonal måte mellom 30 og 60 mg/kg/dag mesalazin. Mellom 60 og 100 mg/kg/dag økte systemisk eksponering av mesalazin på en sub-proporsjonal måte. Gjennomsnittlig prosentandel av absorbert mesalazin (basert på urin recovery) var lik ved doser på 30 og 60 mg/kg/dag, henholdsvis 29,4 % og 27,0 %. Disse resultatene er like prosentandelen av mesalazindosen absorbert hos voksne fra en tidligere studie (SPD476-105), med verdier fra 17–22 % for voksne menn og 24–32 % for voksne kvinner.

Prosentandelen av absorbert mesalazin var lavere ved 100 mg/kg/dag 5-ASA (22,1 %). Det var ingen merkbar forskjell på 5-ASA (og N-Ac-5-ASA) systemisk eksponering mellom barn (5 til 12 år) og ungdom (13 til 17 år) med dette vektbaserte (dvs. mg/kg) doseringsparadigmet.

Distribusjon

Etter dosering med mesalazin antas mesalazins distribusjonsprofil å være den samme som for andre mesalazinholdige preparater. Mesalazin har et forholdsvis lite distribusjonsvolum på ca. 18 l, som bekrefter minimal ekstravaskulær penetrasjon av systemisk tilgjengelig legemiddel. 43 % av mesalazin og 78-83 % av N-acetyl-5-aminosalisylsyre er bundet til plasmaproteiner når *in vitro*-plasmakonsentrasjonene er henholdsvis opptil 2,5 µg/ml og opptil 10 µg/ml.

Biotransformasjon

Mesalazins eneste vesentlige metabolitt er N-acetyl-5-aminosalisylsyre som er farmakologisk inaktiv. Den dannes ved N-acetyltransferase-1 (NAT-1)-aktivitet i lever og i cytosol til intestinale mukosaceller.

Eliminasjon

Absorbert mesalazin elimineres hovedsakelig via nyrene etter at stoffet er metabolisert til N-acetyl-5-aminosalisylsyre (acetylering). Det er likevel en begrenset utskillelse av det opprinnelige legemidlet i urinen. Av ca. 21-22 % av dosen som absorberes, var mindre enn 8 % av dosen utskilt uendret i urin etter 24 timer ved steady state, sammenlignet med mer enn 13 % for N-acetyl-5-aminosalisylsyre. Tilsynelatende terminal halveringstid for mesalazin og hovedmetabolitten etter administrasjon av mesalazin 2,4 g og 4,8 g var i gjennomsnitt henholdsvis 7-9 timer og 8-12 timer.

Hos voksne var gjennomsnittlig renal clearance (CL_R) 1,8 l/time og 2,9 l/time for enkeltdoser på henholdsvis 2,4 g og 4,8 g og noe høyere på dag 14 ved gjentatt dosering: 5,5 l/time og 6,4 l/time for

2,4 g/dag og 4,8 g/dag. Gjennomsnittlig renal clearance for metabolitten var høyere, på ca. 12-15 l/time etter enkeltdose og gjentatt dosering av mesalazin på 2,4 g/dag og 4,8 g/dag.

Hos pediatrike pasienter varierte gjennomsnittlig renal clearance av 5-ASA ved steady-state fra omtrent 5,0-6,5 l/time (83–108 ml/min), noe som er lik det som ble observert hos voksne frivillige. Det var en trend at CL_R ble redusert med økende dose, og individuelle CL_R -estimer var svært varierende. Gjennomsnittlig CL_R for N-Ac-5-ASA varierte fra 10,0–16,2 l/time (166–270 ml/min), med en tendens til å avta med økende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen data på bruk av mesalazin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Systemisk mesalazineksponering økte inntil det doblete hos eldre forsøkspersoner (>65 år, gjennomsnittlig kreatininclearance 68 – 76 ml/min) sammenlignet med yngre, voksne forsøkspersoner (18-35 år, gjennomsnittlig kreatininclearance 124 ml/min) etter en 4,8 g enkeltdose av mesalazin.

Nedsatt nyrefunksjon

Systemisk eksponering hos enkeltindivider var omvendt korrelert med nyrefunksjon, vurdert ved estimert kreatininclearance.

Eldre

Farmakokinetiske data er ikke undersøkt hos eldre.

I klinisk praksis bør det tas hensyn til mulig betydning for sikker bruk av mesalazin hos den eldre populasjonen. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan den reduserte eliminasjonen og den økte systemiske konsentrasjonen av mesalazin utgjøre en økt risiko for nefrotoksiske bivirkninger (se pkt. 4.4).

I ulike kliniske studier med mesalazin, var plasma-AUC for mesalazin hos kvinner opptil 2 ganger høyere enn hos menn.

Basert på begrensede farmakokinetiske data viser farmakokinetikken for 5-ASA og N-Ac-5-ASA seg å være sammenlignbar mellom hvite og latinamerikanske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Karmellosenatrium

Karnaubavoks

Stearinsyre

Silika, kolloidal vannfri

Natriumstivelseglykolat (type A)

Talkum

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Talkum

Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:1)

Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:2)

Trietylsitrat

Titandioksid (E171)

Rødt jernoksid (E172)

Makrogol 6000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i blisterbrett av polyamid/aluminium/PVC-folie. Tablettene kan trykkes ut gjennom aluminiumsfolien.

Pakningene inneholder 60 eller 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-3932

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.02.2007/13.12.2011

10. OPPDATERINGSDATO

31.05.2023