

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mezavant 1 200 mg enterodepottabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 200 mg mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterodepottabletter.

Rödbrun, ellipsformad, filmdragerad tablett (mått 20,5 × 9,5 × 7,5 mm),präglad på ena sidan med S476.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna, inklusive äldre (> 65 år)

För induktion och underhållsbehandling av klinisk och endoskopisk remission hos patienter med lindrig till måttlig, aktiv ulcerös kolit.

Barn och ungdomar (som väger mer än 50 kg och är 10 år eller äldre)

För induktion och underhållsbehandling av klinisk och endoskopisk remission hos patienter med lindrig till måttlig, aktiv ulcerös kolit.

4.2 Dosering och administreringssätt

Mezavant är avsett att administreras peroralt en gång per dag. Tabletterna får inte krossas eller tuggas och bör intas i samband med måltid.

Vuxna, inklusive äldre (>65 år)

För induktion av remission: 2,4 g till 4,8 g (två till fyra tabletter) ska tas en gång per dag. Den högsta dosen på 4,8 g/dag rekommenderas för patienter som inte svarar på lägre doser av mesalazin. När den högsta dosen används (4,8 g/dag) bör behandlingens effekt utvärderas efter 8 veckor.

Underhållsbehandling för att bevara remission: 2,4 g (två tabletter) ska tas en gång per dag.

Barn och ungdomar (som väger mer än 50 kg och är 10 år eller äldre)

För induktion av remission (de första 8 veckorna): 2,4 g till 4,8 g (två till fyra tabletter) ska tas en gång per dag.

Underhållsbehandling för att bevara remission: 2,4 g (två tabletter) ska tas en gång per dag.

Mesalazin 1200 mg-tabletter ska inte användas av pediatrika patienter som väger 50 kg eller mindre, och ska inte användas av pediatrika patienter under 10 år på grund av otillräckliga uppgifter avseende säkerhet och effekt hos dessa patienter.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Specifika studier har inte utförts för att undersöka effekten av mesalazin hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Anamnes med överkänslighet mot salicylater (inklusive mesalazin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) och/eller allvarligt nedsatt leverfunktion.

4.4 Särskilda varningar och försiktighet

Rapporter om nedsatt njurfunktion, inklusive ”minimal change”-nefropati, akut/kronisk interstitiell nefrit och njursvikt har associerats med preparat som innehåller mesalazin och prodrugs med mesalazin. Mezavant bör användas med försiktighet till patienter med bekräftad lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Det rekommenderas att alla patienter får genomgå en bedömning av njurfunktionen innan terapin inleds och minst två gånger per år medan behandlingen pågår, baserat på klinisk bedömning med hänsyn till njurfunktionen vid behandlingsstart. **Behandlingen ska avbrytas om njurfunktionen försämras.**

Patienter med kronisk nedsatt lungfunktion, särskilt astma, löper risk för överkänslighetsreaktioner och bör övervakas noggrant.

Efter behandling med mesalazin har i sällsynta fall allvarliga blod dyskrasier rapporterats. Om patienten utvecklar oförklarlig blödning, blåmärken, purpura, anemi, feber eller halsont ska hematologiska undersökningar utföras. Om det finns misstanke om blod dyskrasi ska behandlingen avslutas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Mesalazinframkallade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myo- och perikardit) har rapporterats i sällsynta fall med Mezavant och med andra preparat som innehåller mesalazin. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av detta läkemedel till patienter med tillstånd som predisponerar för utvecklingen av myo- eller perikardit. Vid misstanke om sådan överkänslighetsreaktion bör läkemedel som innehåller mesalazin inte återintroduceras.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling. Mesalazin ska sättas ut vid första tecken eller symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinnelesioner eller något annat tecken på överkänslighet.

Mesalazin har associerats med ett akut intoleranssyndrom som kan vara svårt att skilja från en uppblussande inflammatorisk tarmsjukdom. Även om den exakta frekvensen inte har fastställts, så har den förekommit hos 3 % av patienterna i kontrollerade kliniska prövningar av mesalazin eller sulfasalazin. Bland symtomen ingår kramper, akut buksmärta och blodig diarré, ibland feber, huvudvärk och hudutslag. Om man misstänker akut intoleranssyndrom ska läkemedlet genast sättas ut och läkemedel som innehåller mesalazin får inte återintroduceras.

Det har kommit rapporter om höjda leverenzymnivåer hos patienter som tar preparat innehållande mesalazin. Försiktighet rekommenderas om mesalazin används hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som är allergiska mot sulfasalazin på grund av den potentiella risken för korsreaktion mellan sulfasalazin och mesalazin.

Organisk eller funktionell obstruktion i den övre mag-tarmkanalen kan försena upptaget av läkemedlet.

Idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som får mesalazin. Patienter bör varnas för tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertension, inklusive svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar eller tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertension uppstår, bör utsättning av mesalazin övervägas.

Fall av nefrolitiasis har rapporterats vid användningen av mesalazin, inklusive stenar med ett mesalazininnehåll på 100 %. Det rekommenderas att se till att tillräcklig mängd vätska intas under behandlingen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per rekommenderad maximal dos (4 tabletter), d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interferens med laboratorietester

Användning av mesalazin kan leda till falskt förhöjda testresultat vid mätning av normetanefrin i urin med vätskekromatografi med elektrokemisk detektion, på grund av likheten hos kromatogrammen för normetanefrins och mesalazins huvudsakliga metabolit, N-acetyl-5-aminosalicylsyra (N-Ac-5-ASA). En alternativ, selektiv analys för normetanefrin bör övervägas.

Mesalazin kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen efter kontakt med natriumhypokloritblekmedel (t.ex. i toaletter rengjorda med natriumhypoklorit som finns i vissa blekmedel).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktionsstudier på friska, vuxna försökspersoner har genomförts med Mezavant för att undersöka eventuell effekt av mesalazin på farmakokinetiken och säkerheten hos tre vanliga antibiotika. Det fanns inga kliniskt signifikanta interaktioner mellan mesalazin och amoxicillin, metronidazol eller sulfametoxazol.

Följande läkemedelsinteraktioner har dock rapporterats för läkemedel som innehåller mesalazin.

- Försiktighet rekommenderas om mesalazin används samtidigt med kända nefrotoxiska medel, däribland icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och azatioprin eftersom dessa kan öka risken för renala biverkningar.
- Mesalazin hämmar tiopurinmetyltransferas. För patienter som får azatioprin eller 6-merkaptopurin och/eller andra aktiva substanser som man vet orsakar myelotoxicitet rekommenderas försiktighet vid samtidig användning av mesalazin eftersom detta kan öka potentialen för bloddyskrasier, benmargssvikt och associerade komplikationer (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Administration med antikoagulantia av kumarintyp som t ex warfarin kan leda till minskad antikoagulant aktivitet. Protrombintid bör övervakas noggrant om denna kombination är nödvändig.

Mezavant bör administreras i samband med måltid (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad erfarenhet av användning med mesalazin vid graviditet. Mesalazin passerar placentabarriären men ger fosterkoncentrationer som är betydligt lägre än de som påvisats vid terapeutisk behandling hos vuxna. Djurstudier tyder inte på några skadliga effekter av mesalazin på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Negativa utfall (inklusive störningar i blodvärden såsom leukopeni, trombocytopeni och anemi) rapporterades hos spädbarn till mödrar som hade exponerats för mesalazin under graviditeten. Mesalazin bör endast användas vid graviditet om fördelarna överväger riskerna. Försiktighet bör iaktas vid användning av höga doser av mesalazin.

Amning

Mesalazin utsöndras i bröstmjolk i låg koncentration. Mesalazin i acetylerad form utsöndras i bröstmjölken i högre koncentration. Försiktighet bör iaktas vid användning av mesalazin vid amning och endast om fördelarna överväger riskerna. Sporadisk akut diarré har rapporterats hos ammade spädbarn.

Fertilitet

Uppgifter om mesalazin visar inte på någon kvarstående effekt på manlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Mesalazin anses ha försumbar effekt på denna förmåga.

4.8 Biverkningar

De oftast rapporterade biverkningarna i den poolade säkerhetsanalysen av kliniska studier med Mezavant, omfattande 3 611 patienter, var kolit (inklusive ulcerös kolit) 5,8 %, buksmärta 4,9 %, huvudvärk 4,5 %, onormalt leverfunktionstest 2,1 %, diarré 2,0 % och illamående 1,9 %.

Säkerhetsprofilen i den pediatrika populationen överensstämmer med säkerhetsprofilen i studier av vuxna och med erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna anges efter organsystemklass (se tabell nedan). Inom varje organsystem anges biverkningarna under frekvensrubriker som använder kategorierna: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar som förknippas med Mezavant		
Organsystemklass	Incidenskategori	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Trombocytopeni
	Sällsynta	Agranulocytos*
	Ingen känd frekvens	Aplastisk anemi*, leukopeni*, neutropeni*, pancytopeni*
Immunsystemet	Mindre vanliga	Ansiktsödem
	Ingen känd frekvens	Överkänslighet*, anafylaktisk chock, angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk*
	Mindre vanliga	Yrsel, sömnhet, tremor
	Ingen känd frekvens	Idiopatisk intrakraniell hypertension*, neuropati
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Ont i öronen

Biverkningar som förknippas med Mezavant		
Organsystemklass	Incidenskategori	Biverkning
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi
	Ingen känd frekvens	Myokardit*, perikardit*
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Smärta i svalg och struphuvud*
	Ingen känd frekvens	Överkänslighetspneumonit (inklusive interstitiell pneumonit, allergisk alveolit, eosinofil pneumonit), bronkialspasm
Magtarmkanalen	Vanliga	Uppsvälld buk, buksmärta*, kolit, diarré*, dyspepsi, kräkning, flatulens, illamående
	Mindre vanliga	Pankreatit, rektal polyp
Lever och gallvägar	Vanliga	Avvikande levervärden (t.ex. ALAT, ASAT, bilirubin)
	Ingen känd frekvens	Hepatit, hepatotoxicitet, kolelitiatis
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda, utslag*
	Mindre vanliga	Akne, alopeci, nässelfeber
	Sällsynta	Fotosensitivitet
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, toxisk epidermal nekrolys (TEN)*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi, ryggsmärta
	Mindre vanliga	Myalgi
	Ingen känd frekvens	Systemisk lupus erythematosus-liknande syndrom, lupusliknande syndrom
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Njursvikt*
	Ingen känd frekvens	Interstitiell nefrit*, nefrotiskt syndrom*, nefrolitiatis*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Oligospermi (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, utmattning, feber*

*Se avsnitt 4.4 för mer information.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Fotosensitivitet

Mer allvarliga reaktioner rapporteras hos patienter med befintliga hudsjukdomar såsom atopisk dermatit och atopiskt eksem.

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

4.9 Överdoser

Mezavant är ett aminosalicylat, och bland symtomen på salicylatförgiftning ingår tinnitus, yrsel, huvudvärk, konfusion, dåsighet, lungödem, uttorkning till följd av svettning, diarré och kräkningar, hypoglykemi, hyperventilation, rubbning av elektrolytbalansen och blodets pH, samt hypertermi.

Konventionell terapi för salicylatförgiftning vara till nytta i händelse av akut överdosering. Hypoglykemi, vätske- och elektrolytobalans ska korrigeras genom lämplig behandling. Adekvat njurfunktion ska upprätthållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Aminosalicylsyra och liknande medel, ATC-kod: A07EC02

Verkningsmekanism

Mesalazin är ett aminosalicylat. Verkningsmekanismen för mesalazin är inte fullständigt utredd, men förefaller ha en topikal antiinflammatorisk effekt på epitelcellerna i kolon. Slemhinneproduktionen av arachidonsyrametaboliter, både genom cyklooxygenas- och lipoxygenas-systemen, ökar hos patienter med kronisk inflammatorisk tarmsjukdom, och det är möjligt att mesalazin minskar inflammationen genom att blockera cyklooxygenas och hämma prostaglandinproduktionen i kolon. Mesalazin kan hämma aktiveringen av nukleär faktor kappa B (NFκB) och följaktligen produktionen av viktiga proinflammatoriska cytokiner. På senare tid har det föreslagits att en försämring av de nukleära receptorerna PPAR-γ (γ-form av "peroxisome proliferator-activated receptors") kan ha samband med ulcerös kolit. PPAR-γ-receptoragonister har visat sig effektiva vid ulcerös kolit och det har samlats bevis för att verkningsmekanismen för mesalazin kan medieras genom PPAR-γ-receptorer.

Farmakodynamisk effekt

Mezavant-tabletten innehåller en kärna av mesalazin (5-aminosalicylsyra) 1,2 g formulerad i ett multi-matrixsystem. Detta system är belagt med metakrylsyra – metylmetakrylatsampolymer (1:1) och metakrylsyra – metylmetakrylatsampolymer (1:2) som är utformade för att fördröja frisättningen av mesalazin till exponering för omkring pH 7.

Klinisk effekt och säkerhet

Mezavant har undersökts i två likartade placebokontrollerade fas 3-studier (SPD476-301 och SPD476-302) med 623 randomiserade patienter med lindrig till måttlig aktiv ulcerös kolit. Mezavant 2,4 g/dag och 4,8 g/dag administrerat i samband med måltid uppnådde statistisk överlägsenhet över placebo när det gäller antalet patienter som blev förbättrade från ulcerös kolit efter 8 veckors behandling. Med användning av Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI) definierades förbättring som en UC-DAI-poäng på ≤ 1 med poängen 0 för rektal blödning och avföringsfrekvens och minst 1 poängs minskning av sigmoidoskopipoängen från baslinjen. I studie SPD476-302 ingick 2,4 g mesalazin pH 7-beroende depot per dag (delat i tre doser på 0,8 g) som en intern referens. Den primära förbättringsvariabeln uppnådde följande resultat:

Studie SPD476-301 (n=262#)				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/dag i två delade doser	Mezavant 4,8 g/dag en gång dagligen	
% förbättrade patienter	12,9	34,1*	29,2*	

Studie SPD476-302 (n=341#)				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/dag en gång dagligen	Mezavant 4,8 g/dag en gång dagligen	Mesalazin pH 7-beroende modifierad frisättning 2,4 g/dag i tre delade doser
% förbättrade patienter	22,1	40,5*	41,2*	32,6 ^{NS}

#Baserad på ITT-populationen; * Statistiskt skild från placebo ($p < 0,025$); ^{NS} Not significant (ej signifikant) ($p > 0,05$)

En fas 3, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper utfördes med 107 pediatrika patienter i åldern 5 till och med 17 år med lindrig till måttlig ulcerös kolit för att fastställa säkerhet och effekt för Mezavant i både fasen dubbelblind akut (Double-Blind Acute, DBA) och fasen dubbelblind underhållsbehandling (Double-Blind Maintenance, DBM). Patienter fick en låg eller hög viktbaserad dos av mesalazin i fyra viktgrupper: 18 kg till ≤ 23 kg ($n=3$), > 23 kg till ≤ 35 kg ($n=9$), > 35 kg till ≤ 50 kg ($n=29$) och > 50 kg till ≤ 90 kg ($n=66$). Den låga dosen varierade från 900 mg/dag till 2 400 mg/dag och den höga dosen varierade från 1 800 mg/dag till 4 800 mg/dag. Den kliniska effekten av 1 200 mg mesalazin-tabletter utvärderades i 66 patienter > 50 kg till ≤ 90 kg, med åldersspannet 10 till 17 år.

Det primära effektmåttet i de dubbelblinda behandlingsfaserna definierades som kliniskt svar. Kliniskt svar definierades som en partiell UC-DAI-poäng (partiellt sjukdomsaktivitetsindex för ulcerös kolit (Ulcerative Colitis Disease Activity Index)) på ≤ 1 , med en poäng på 0 för rektal blödning och ≤ 1 för avföringsfrekvens och Physician's Global Assessment = 0.

Efter 8 veckors behandling i DBA-fasen uppnådde 37,0 % av patienterna ett kliniskt svar i lågdosarmen, jämfört med 65,4 % av patienterna i högdosarmen. Behandlingssvar vid vecka 8 i dessa doseringsarmar var 50,0 % respektive 56,3 % för patienter med vikten > 50 kg till ≤ 90 kg, som fick 1 200 mg mesalazin-tabletter. I DBM-fasen, efter 26 veckors behandling, bibehöll 54,8 % av patienterna ett kliniskt svar i lågdosarmen, jämfört med 53,3 % i högdosarmen. Behandlingssvar vid vecka 26 var 50 % i båda doseringsarmarna för patienter med vikten > 50 kg till ≤ 90 kg, som fick 1 200 mg mesalazin-tabletter. Studien hade inte tillräcklig styrka för att bedöma skillnader mellan den låga och den höga dosen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Verkningsmekanismen för mesalazin (5-ASA) är inte fullständigt utredd men anses vara topikal, varför den kliniska effekten av mesalazin inte korrelerar med den farmakokinetiska profilen. En viktig elimineringsväg för mesalazin är via metabolism till N-acetyl-5-aminosalicylsyra (N-Ac-5-ASA), vilken är farmakologiskt inaktiv.

Absorption

Gammaskintigrafistudier har visat att en dos av mesalazin 1,2 g passerade snabbt och intakt genom den övre mag-tarmkanalen hos fastande friska frivilliga. Skintigrafibilder visade spår av radioaktivt märkt substans genom kolon, vilket visar att mesalazin hade spridit sig i hela detta område av mag-tarmkanalen. Fullständig upplösning av mesalazin och fullständig frisättning av mesalazin inträffade efter omkring 17,4 timmar.

Den totala absorptionen av mesalazin från mesalazin 2,4 g eller 4,8 g som gavs en gång dagligen i 14 dagar till friska frivilliga försökspersoner befanns vara omkring 21–22 % av den administrerade dosen.

I en enkeldosstudie administrerades mesalazin 1,2 g, 2,4 g och 4,8 g till fastande friska försökspersoner. Plasmakoncentrationer av mesalazin kunde detekteras efter 2 timmar och nådde maximum efter i genomsnitt 9–12 timmar för de doser som studerades. De farmakokinetiska parametrarna varierade mycket bland försökspersonerna. Den systemiska exponeringen för mesalazin uttryckt som området under tidskurvan för plasmakoncentration (AUC) var dosproportionell mellan 1,2 g och 4,8 g mesalazin. Maximala plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) av mesalazin ökade ungefär dosproportionellt mellan 1,2 g och 2,4 g och subproportionellt mellan 2,4 g och 4,8 g mesalazin, varvid det dosnormaliserade värdet vid 4,8 g representerade i genomsnitt 74 % av värdet vid 2,4 g baserat på geometriska medelvärden.

I en farmakokinetisk enkeldos- och flerdosstudie av mesalazin 2,4 och 4,8 g administrerat med standardiserade måltider till 56 friska frivilliga försökspersoner kunde plasmakoncentrationer av mesalazin detekteras efter 4 timmar och var maximala 8 timmar efter en enkeldos. Vid steady-state (uppnås vanligtvis efter 2 dagars behandling), var 5-ASA ackumuleringen 1,1- och 1,4- gånger för dosen 2,4 g respektive 4,8 g över det som förväntades baserat på farmakokinetiken efter en enkeldos.

Administrering av mesalazin 4,8 g som en enkeldos tillsammans med en fettrik måltid resulterade i en ytterligare fördröjd absorption och mesalazin kunde detekteras i plasma efter omkring 4 timmar efter dosering. En fettrik måltid ökade dock den systemiska exponeringen av mesalazin (genomsnittligt $C_{\max}$ med 91 %, genomsnittligt AUC 16 %) jämfört med fastande resultat. Mesalazin administrerades tillsammans med mat i fas 3-prövningarna.

I en farmakokinetisk enkeldosstudie av mesalazin administrerades 4,8 g till 71 fastande friska manliga och kvinnliga frivilliga försökspersoner (28 unga [18–35 år], 28 äldre [65–75 år], 15 äldre [>75 år]). Högre ålder resulterade i ökad systemisk exponering (upp till ungefär 2 gånger baserat på AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ och $C_{\max}$) för mesalazin och dess metabolit N-acetyl-5-aminosalicylsyra men påverkade inte den procentuella andelen absorberat mesalazin. Högre ålder resulterade i långsammare eliminering av mesalazin, även om det fanns stora variationer mellan försökspersonerna. Systemiska exponeringar hos enskilda försökspersoner var omvänt korrelerade med njurfunktion enligt bedömning genom beräknat kreatininclearance.

I en fas 1, öppen multicenterstudie (SPD476-112) med pediatrika patienter (i åldern 5 till 17 år) som diagnostiserats med ulcerös kolit, stratifierades doseringen av mesalazin enligt vikt. Patienterna randomiserades till 1 av 3 möjliga behandlingar: 30, 60 eller 100 mg/kg/dag. Patienterna fick en total dos på mellan 900 och 4 800 mg mesalazin per dag i 7 dagar.

Farmakokinetiskt steady state uppnåddes dag 5 för alla doser. På dag 7 ökade systemisk exponering för 5-ASA, uppmätt med genomsnitt för AUC_{ss} och $C_{\max ss}$, på ett dosproportionellt sätt mellan 30 och 60 mg/kg/dag av mesalazin. Mellan 60 och 100 mg/kg/dag av mesalazin ökade den systemiska exponeringen för mesalazin på ett sub-proportionellt sätt. Genomsnittlig procent av absorberat mesalazin (baserat på återvinning i urin) var likartad vid doserna på 30 och 60 mg/kg/dag, och var 29,4 % respektive 27,0 %. Dessa resultat är likartade med procent av mesalazindosen som absorberades hos vuxna i en tidigare studie (SPD476-105), med värden som varierade mellan 17–22 % för vuxna män och mellan 24–32 % för vuxna kvinnor.

Procent mesalazin som absorberades var lägre vid 100 mg/kg/dag 5-ASA (22,1 %). Det fanns ingen märkbar skillnad för den systemiska exponeringen av 5-ASA (och N-Ac-5-ASA) mellan barn (i åldern 5 till och med 12 år) och ungdomar (i åldern 13 till och med 17 år) med detta viktbaserade (dvs. mg/kg) doseringsparadigm.

Distribution

Efter dosering av mesalazin antas distributionsprofilen för mesalazin vara densamma som för andra produkter som innehåller mesalazin. Mesalazin har en relativt liten distributionsvolym på cirka 18 liter, vilket bekräftar minimal extravaskulär penetration av systemiskt tillgängligt läkemedel. Mesalazin är till 43 % bundet och N-acetyl-5-aminosalicyl 78-83 % bundet till plasmaproteiner vid *in vitro*-plasmakoncentrationerna upp till 2,5 µg/ml, respektive upp till 10 µg/ml.

Metabolism

Den enda mesalazinmetaboliten av betydelse är N-acetyl-5-aminosalicylsyra, som är farmakologiskt inaktiv. Dess bildning katalyseras av N-acetyltransferas-1(NAT-1)-aktivitet i levern och i cytosolen i tarmslemhinneceller.

Eliminering

Elimination av absorberad mesalazin sker främst via njurarna efter metabolism till N-acetyl-5-aminosalicylsyra (acetylering). Det sker dock även en begränsad utsöndring av oförändrat läkemedel i urin. Av omkring 21–22 % av den absorberade dosen utsöndrades mindre än 8 % av dosen oförändrad i urinen vid steady-state efter 24 timmar, jämfört med mer än 13 % för N-acetyl-5-aminosalicylsyran. De synbara terminala halveringstiderna för mesalazin och dess främsta metabolit efter administrering av mesalazin 2,4 g och 4,8 g var i genomsnitt 7–9 timmar respektive 8–12 timmar.

Hos vuxna låg medelvärdet för renal clearance (CL_R) på 1,8 l/h och 2,9 l/h för enkeldoser på 2,4 g respektive 4,8 g, och något högre dag 14 med flera doser: 5,5 l/h och 6,4 l/h för 2,4 g/dag och 4,8 g/dag. Medelvärdet för renal clearance för metaboliten var högre, cirka 12-15 l/h efter enkeldoser och upprepade doser av mesalazin 2,4 g/dag och 4,8 g/dag.

Hos pediatrika patienter varierade medelvärdet för renal clearance av 5-ASA vid steady state, från cirka 5,0–6,5 l/h (83–108 ml/min), vilket är liknande det som observerats hos vuxna frivilliga försökspersoner. Det fanns en tendens att CL_R minskade när dosen höjdes, och individuella uppskattningar av CL_R var mycket varierande. Genomsnittlig CL_R för N-Ac-5-ASA varierade mellan 10,0-16,2 l/h (166–270 ml/min), med en tendens att minska när dosen höjdes.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data från patienter med nedsatt leverfunktion som tar mesalazin. Systemisk exponering för mesalazin ökade upp till tvåfaldigt hos äldre patienter (>65 år, med ett genomsnittligt kreatininclearance på 68–76 ml/min) jämfört med yngre vuxna patienter (18-35 år, genomsnittligt kreatininclearance på 124 ml/min) efter en enkeldos av mesalazin på 4,8 g.

Nedsatt njurfunktion

Systemiska exponeringar hos enskilda patienter var omvänt korrelerade med njurfunktion enligt bedömning genom beräknat kreatininclearance.

Äldre

Farmakokinetiska data har inte undersökts hos äldre personer.

I klinisk praxis bör hänsyn tas till en möjlig påverkan på säker användning av mesalazinhos den äldre populationen. Hos patienter med njurinsufficiens kan den resulterande sänkningen av eliminationshastigheten och därmed den ökade systemiska koncentrationen av mesalazin utgöra en ökad risk för nefrotoxiska biverkningar (se avsnitt 4.4).

I olika kliniska studier med mesalazin observerades två gånger högre AUC för mesalazin i plasma hos kvinnor än hos män.

Baserat på begränsade farmakokinetiska data verkar farmakokinetik för 5-ASA och N-Ac-5-ASA jämförbar mellan kaukasiska och latinamerikanska patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Karmellosnatrium

Karnaubavax

Stearinsyra

Kolloidal, hydratiserad kiseldioxid

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering

Talk

Metakrylsyra – metylmetakrylatsampolymer (1:1)

Metakrylsyra – metylmetakrylatsampolymer (1:2)

Trietylcitrat

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Makrogol 6000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i blisterförpackningar av polyamid/aluminium/PVC-folie med baksida av aluminiumfolie.

Förpackningarna innehåller 60 eller 120 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23419

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2007-05-11
Datum för den senaste förnyelsen: 2011-12-13

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-24