SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mezavant 1200 mg maagsapresistente, tabletten met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1200 mg mesalazine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten met verlengde afgifte.

Roodbruine, ovale, filmomhulde tablet (afmetingen 20,5 x 9,5 x 7,5 mm), op één zijde bedrukt met S476.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen, inclusief ouderen (> 65 jaar)
Voor de inductie en het behouden van klinische en endoscopische remissie bij patiënten met milde tot matige actieve colitis ulcerosa.

Kinderen en adolescenten (met een gewicht van meer dan 50 kg en ouder dan 10 jaar)
Voor de inductie en het onderhoud van klinische en endoscopische remissie bij patiënten met milde tot matige actieve colitis ulcerosa.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Mezavant is bedoeld voor oraal gebruik, eenmaal daags. De tabletten mogen niet worden verkruimeld en er mag niet op worden gekauwd. De tabletten moeten worden ingenomen tijdens de maaltijd.

Volwassenen, inclusief ouderen (> 65 jaar)
Voor de inductie van een remissie: 2,4 tot 4,8 g (twee tot vier tabletten) moet eenmaal daags worden ingenomen. De hoogste dosis van 4,8 g/dag wordt aanbevolen voor patiënten die niet reageren op de lagere dosis van mesalazine. Bij gebruik van de hoogste dosis (4,8 g/dag) moet de werkzaamheid van de behandeling na 8 weken worden beoordeeld.

Voor het behoud van een remissie: 2,4 g (twee tabletten) eenmaal daags.

Kinderen en adolescenten (met een gewicht van 50 kg en 10 jaar of ouder)

Voor de inductie van een remissie (eerste 8 weken): 2,4 g tot 4,8 g (twee tot vier tabletten) eenmaal daags.

Voor het behoud van een remissie: 2,4 g (twee tabletten) eenmaal daags.

Mesalazine 1200 mg tabletten moeten niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten met een gewicht van 50 kg of minder en moeten ook niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar wegens onvoldoende gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid bij deze patiënten.

Lever- en nierinsufficiëntie
Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar mesalazine bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor salicylaten (waaronder mesalazine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) en/of ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn meldingen geweest van nierinsufficiëntie, waaronder minimale verandering in nefropathie, acute/chronische interstitiële nefritis en nierfalen zijn in verband gebracht met mesalazine-preparaten en prodrugs van mesalazine. Mezavant moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bevestigde milde tot matige nierinsufficiëntie. Het wordt aanbevolen dat bij alle patiënten de nierfunctie wordt geëvalueerd voordat met de behandeling wordt begonnen en ten minste tweemaal per jaar tijdens de behandeling, op basis van klinisch oordeel rekening houdend met de nierfunctie bij aanvang. De behandeling met mesalazine moet worden gestopt als de nierfunctie verslechtert.

Bij patiënten met chronische longproblemen, met name astma, kunnen overgevoeligheidsreacties optreden en deze patiënten moeten nauwlettend worden bewaakt.

Na de behandeling met mesalazine zijn er in zeldzame gevallen ernstige bloedafwijkingen gemeld. Wanneer bij de patiënt een onverklaarbare bloeding, blauwe plekken, purpura, anemie, koorts of een pijnlijke keel optreden, moet er een bloedonderzoek worden uitgevoerd. Indien een bloedafwijking wordt vermoed, moet de behandeling worden stopgezet (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Mesalazine-geïnduceerde cardiale overgevoeligheidsreacties (myo- en pericarditis) zijn zelden gerapporteerd bij Mezavant en bij andere mesalazine bevattende preparaten. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van deze medicatie aan patiënten met aandoeningen die kunnen leiden tot een myo- of pericarditis. Bij verdenking op een dergelijke overgevoeligheidsreactie mogen producten met mesalazine niet opnieuw worden geïntroduceerd.

Er zijn ernstige huidreacties (SCARs), waaronder een geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), gemeld in verband met de behandeling met mesalazine. Mesalazine moet worden gestaakt bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid.

Mesalazine is in verband gebracht met een acuut intolerantiesyndroom dat moeilijk te onderscheiden is van een opwakkering van een inflammatoire darmziekte. Hoewel de exacte incidentiefrequentie niet is bepaald, is het syndroom opgetreden bij 3% van de patiënten die deelnamen aan de gecontroleerde klinische onderzoeken naar mesalazine of sulfasalazine. De symptomen bestaan uit kramp, acute buikpijn en bloederige diarree, soms koorts, hoofdpijn en huiduitslag. Bij verdenking op een acuut intolerantiesyndroom is directe stopzetting vereist en producten met mesalazine mogen niet opnieuw worden geïntroduceerd.

Er zijn meldingen geweest van een verhoogd leverenzymgehalte bij patiënten die mesalazine-preparaten gebruikten. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van mesalazine bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die allergisch zijn voor sulfasalazine door het mogelijke risico op kruisallergie tussen sulfasalazine en mesalazine.

Een organische of functionele obstructie in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal kan de werking van het product vertragen.

Idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld bij patiënten die mesalazine kregen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniële hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visuele stoornissen of tinnitus. Als idiopathische intracraniële hypertensie optreedt, moet stopzetting van mesalazine worden overwogen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximaal aanbevolen dosering (4 tabletten), d.w.z. het is in wezen ‘natriumvrij’.

Bij gebruik van mesalazine zijn gevallen van nefrolithiase gemeld, inclusief stenen met een mesalazinegehalte van 100%. Er wordt aangeraden om tijdens de behandeling voor voldoende vochtinname te zorgen.

Verstoring van laboratoriumtesten
Het gebruik van mesalazine kan tot vals verhoogde onderzoeksresultaten leiden wanneer het normetanefrinegehalte in de urine wordt bepaald door middel van vloeistofchromatografie met elektrochemische detectie. Dit komt doordat de chromatogrammen van de belangrijkste metaboliet van normetanefrine en mesalazine, namelijk N-acetyl-5-aminosalicylzuur (N-Ac-5-ASA), gelijkaardig zijn. Een andere selectieve test voor normetanefrinebepaling dient te worden overwogen.

Mesalazine kan mogelijk een rood-bruine verkleuring van de urine veroorzaken na contact met een natriumhypochloriet bleekmiddel (bijv. in toiletten die zijn schoongemaakt met bepaalde bleekmiddelen die natriumhypochloriet bevatten).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met Mezavant uitgevoerd bij gezonde volwassen proefpersonen om na te gaan welke effecten mesalazine heeft op de farmacokinetiek en de veiligheid van drie vaak gebruikte antibiotica. Er waren geen klinisch significante interacties van mesalazine met amoxicilline, metronidazol of sulfamethoxazol.

De volgende geneesmiddelinteracties werden echter gemeld voor producten die mesalazine bevatten.

- Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige gebruik van mesalazine met bekende nefrotoxische stoffen, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID’s) en azathioprine, omdat deze een verhoogde kans kunnen geven op bijwerkingen van de nieren.

- Mesalazine remt de thiopurine methyltransferase. Bij patiënten die azathioprine of 6-mercaptopurine krijgen en/of een andere werkzame stof waarvan bekend is dat het myelotoxiciteit veroorzaakt, is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdige gebruik van

mesalazine, omdat dit een verhoogd risico van bloedafwijkingen, beenmergfalen en hiermee gepaard gaande complicaties kan geven (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

- Gelijktijdige toediening met anticoagulantia van het type coumarine, bijv. warfarine, kan leiden tot een afname van de anticoagulerende activiteit. De protrombinetijd moet nauwlettend in de gaten worden gehouden indien deze combinatie noodzakelijk is.

Het wordt aanbevolen om Mezavant in te nemen tijdens de maaltijd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is beperkte ervaring met mesalazine tijdens de zwangerschap. Mesalazine passeert de placenta, maar levert veel lagere concentraties aan de foetus dan de concentraties die worden gezien bij het therapeutische gebruik bij volwassenen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van mesalazine tijdens de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er is melding gemaakt van bijwerkingen (waaronder afwijkingen van het bloedbeeld zoals leukopenie, trombocytopenie en anemie) bij zuigelingen van wie de moeder tijdens de zwangerschap aan mesalazine blootgesteld is geweest. Mesalazine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer de voordelen opwegen tegen de nadelen. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij gebruik van hoge doseringen van mesalazine.

Borstvoeding
Mesalazine wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. De geacetyleerde vorm van mesalazine wordt in een hogere concentratie uitgescheiden in moedermelk. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij gebruik van mesalazine tijdens het geven van borstvoeding en mag alleen worden gebruikt wanneer de voordelen opwegen tegen de nadelen. Er is melding gemaakt van sporadische acute diarree bij zuigelingen die borstvoeding kregen.

Vruchtbaarheid
De gegevens over mesalazine tonen geen blijvend effect op de vruchtbaarheid van de man.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De verwachting is dat mesalazine hierop verwaarloosbare invloed heeft.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (ADR's) binnen de gepoolde veiligheidsanalyse van de klinische studies met Mezavant, waaraan 3.611 patiënten hebben deelgenomen, waren colitis (inclusief colitis ulcerosa) (5,8%), abdominale pijn (4,9%), hoofdpijn (4,5%), abnormale leverfunctietest (2,1%), diarree (2,0%) en misselijkheid (1,9%).

Het veiligheidsprofiel in de pediatrische populatie komt overeen met het veiligheidsprofiel in onderzoeken met volwassenen en ervaringen na het in de handel brengen.

De bijwerkingen worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse (zie tabel hieronder). Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gegroepeerd per frequentie op basis van de volgende categorieën: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen (ADR's) in verband gebracht met Mezavant		
Systeem/orgaanklasse	**Incidentiecategorie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Trombocytopenie*
	Zelden	Agranulocytose*
	Niet bekend	Aplastische anemie*, leukopenie*, neutropenie*, pancytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Gezichtsoedeem
	Niet bekend	Overgevoeligheid*, anafylactische shock, angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn*
	Soms	Duizeligheid, somnolentie, tremor
	Niet bekend	Idiopathische intracraniële hypertensie, neuropathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Oorpijn
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie
	Niet bekend	Myocarditis*, pericarditis*
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Faryngolaryngeale pijn*
	Niet bekend	Overgevoeligheids-pneumonitis (inclusief interstitiële pneumonitis, allergische alveolitis, eosinofiele pneumonitis), bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale distensie, abdominale pijn*, colitis, diarree*, dyspepsie, braken, flatulentie, misselijkheid
	Soms	Pancreatitis, rectale poliep
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Leverfunctietest abnormaal* (bijv. ALT; AST, bilirubine)
	Niet bekend	Hepatitis, hepatotoxiciteit, cholelithiase
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus, rash*

	Soms	Acne, alopecia, urticaria
	Zelden	Fotosensitiviteit
	Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom (SJS)*, toxische epidermale necrolyse (TEN)*, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Artralgie, rugpijn
	Soms	Myalgie
	Niet bekend	Systemische lupus erythematosus-achtig syndroom, lupusachtig syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Nierfalen*
	Niet bekend	Interstitiële nefritis*, nefrotisch syndroom*, nefrolithiase*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Oligospermie (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie, vermoeidheid, pyrexie*

*Zie rubriek 4.4 voor meer informatie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Fotosensitiviteit

Bij patiënten met reeds bestaande huidaandoeningen zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem worden ernstigere reacties gemeld.

Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)

Er zijn ernstige huidreacties (SCARs), waaronder een geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld in verband met de behandeling met mesalazine. (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Mezavant is een aminosalicylaat, en de tekenen van een salicylaat-vergiftiging bestaan uit tinnitus, vertigo, hoofdpijn, verwarring, slaperigheid, longoedeem, dehydratie door zweten, diarree en braken, hypoglycemie, hyperventilatie, verstoring van de elektrolytenbalans en de bloed pH-waarde en hyperthermie.

Conventionele therapie voor salicylaattoxiciteit kan nuttig zijn in het geval van acute overdosering. Hypoglycemie, een onbalans in vloeistof- en elektrolytengehalten moet worden gecorrigeerd door het geven van een geschikte therapie. Een goede nierfunctie moet worden behouden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aminosalicylzuur en gelijke stoffen,

ATC-code: A07E C02

Werkingsmechanisme
Mesalazine is een aminosalicylaat. Het werkingsmechanisme van mesalazine is niet volledig bekend, maar lijkt een topisch anti-inflammatoir effect op de epitheliale cellen van het colon te hebben. De mucosale productie van arachidonzuur metabolieten, zowel via cyclo-oxygenase als lipo-oxygenase, neemt toe bij patiënten met een chronische inflammatoire darmziekte en het is mogelijk dat mesalazine de ontsteking remt door de cyclo-oxygenase te blokkeren en de productie van prostaglandine in de darmen te remmen. Mesalazine kan potentieel de activering van nucleaire factor kappa-B (NFκB) remmen en dientengevolge de productie van belangrijke pro-inflammatoire cytokinen. Meer recent is voorgesteld dat aantasting van PPAR-γ nucleaire receptoren, (γ-vorm van de peroxisome proliferator-geactiveerde receptoren) betrokken kan zijn bij colitis ulcerosa. Werkzaamheid van PPAR-γ receptoragonisten is aangetoond bij colitis ulcerosa en meer bewijs is verzameld dat het werkingsmechanisme van mesalazine kan worden gemedieerd door PPAR-γ receptoren.

Farmacodynamische effecten
De Mezavant-tablet bevat een kern van mesalazine (5-aminosalicylzuur) 1,2 g geformuleerd in een systeem met meerdere matrixen. Dit systeem is gecoat met methacrylzuur – methylmethacrylaatcopolymeer (1:1) en methacrylzuur – methylmethacrylaatcopolymeer (1:2), die ontworpen zijn voor het vertragen van de afgifte van mesalazine tot blootstelling aan ongeveer pH 7.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Mezavant is onderzocht in twee gelijkwaardige, fase 3, placebogecontroleerde onderzoeken (SPD476-301 en SPD476-302) bij 623 gerandomiseerde patiënten met milde tot matige actieve colitis ulcerosa. Mezavant 2,4 g/dag en 4,8 g/dag ingenomen bij de maaltijd geeft een statistische superioriteit vergeleken met placebo in termen van het aantal patiënten met een remissie in colitis ulcerosa na een 8-weken durende behandeling. Aan de hand van de Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC--DAI), werd de remissie gedefinieerd als een UC-DAI-score van $\leq$ 1 met een score van 0 voor rectale bloedingen en ontlastingsfrequentie en ten minste een afname met 1 punt van de sigmoïdoscopiescore vanaf baseline. Onderzoek SPD476-302 bestond o.a. uit een comparator, mesalazine pH 7-afhankelijke gemodificeerde afgifte 2,4 g/dag (0,8 g toegediend in 3 aparte doses), als interne referentiegroep. Bij de primaire variabele van de remissie zijn de volgende resultaten behaald:

Onderzoek SPD476-301 (n = 262[#])				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/dag in twee afzonderlijke doses	Mezavant 4,8 g/dag eenmaal daags	
% patiënten in remissie	12,9	34,1*	29,2*	
Onderzoek SPD476-302 (n = 341[#])				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/dag eenmaal daags	Mezavant 4,8 g/dag eenmaal daags	Mesalazine pH 7-afhankelijke gemodificeerde afgifte 2,4 g/dag in drie afzonderlijke doses
% patiënten in remissie	22,1	40,5*	41,2*	32,6[NS]

[#]Op basis van de ITT-populatie; * Statistisch gezien verschillend van placebo ($p < 0,025$); [NS] Niet significant ($p > 0,05$)

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek in meerdere centra met parallelle groepen is uitgevoerd met 107 pediatrische patiënten in de leeftijd van 5 tot en met 17 jaar met milde tot matige colitis ulcerosa, om de veiligheid en de werkzaamheid van Mezavant te evalueren in zowel de dubbelblinde acute fase (*Double-Blind Acute*, DBA) als de dubbelblinde onderhoudsfase (*Double-Blind Maintenance*, DBM). De proefpersonen kregen een lage of hoge, op gewicht gebaseerde dosis mesalazine in vier gewichtsgroepen: 18 kg tot ≤ 23 kg (n = 3), > 23 kg tot ≤ 35 kg (n = 9), > 35 kg tot ≤ 50 kg (n = 29) en > 50 kg tot ≤ 90 kg (n = 66). De lage dosis varieerde van 900 mg/dag tot 2.400 mg/dag en de hoge dosis varieerde van 1.800 mg/dag tot 4.800 mg/dag. Klinische effecten van 1200 mg mesalazine tabletten werden geëvalueerd in 66 proefpersonen > 50 kg tot ≤ 90 kg in de leeftijdscategorie 10 tot 17 jaar.

Het primaire eindpunt van de dubbelblinde behandelingsfases is gedefinieerd op basis van de klinische respons. De klinische respons werd gedefinieerd als een gedeeltelijke *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UC-DAI)-score van ≤ 1 met een score van 0 voor rectale bloeding en ≤ 1 voor ontlastingsfrequentie en de algehele beoordelingsscore van de arts = 0.

Na 8 weken behandeling in de DBA-fase bereikte 37,0% van de proefpersonen in de groep die een lage dosis kreeg een klinische respons, vergeleken met 65,4% van de proefpersonen in de groep die een hoge dosis kreeg. Het responspercentage in week 8 in deze dosisgroepen was respectievelijk 50.0% en 56.3% bij proefpersonen met een gewicht > 50 kg tot ≤ 90 kg die 1200 mg mesalazine tabletten kregen. In de DBM-fase behield 54,8% van de proefpersonen in de lagedosisgroep een klinische respons na 26 weken behandeling, vergeleken met 53,3% in de hogedosisgroep. Het responspercentage in week 26 was 50% in beide dosisgroepen bij proefpersonen met een gewicht > 50 kg tot ≤ 90 kg die 1200 mg mesalazine tabletten kregen. Het onderzoek had geen statistisch onderscheidend vermogen om verschillen tussen de lage dosis en de hoge dosis te beoordelen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het werkingsmechanisme van mesalazine (5-ASA) is niet volledig bekend maar schijnt topisch te zijn en daarom correleert de klinische werkzaamheid van mesalazine niet met het farmacokinetische profiel. De klaring van mesalazine verloopt hoofdzakelijk via de metabolisatie tot het N-acetyl-5-aminosalicylzuur (N-Ac-5-ASA), welke farmacologisch inactief is.

Absorptie
Onderzoeken met gamma-scintigrafie hebben aangetoond dat één enkele dosis van mesalazine 1,2 g snel en intact het eerste deel van het maag-darmkanaal passeerde bij nuchtere gezonde vrijwilligers. Scintigrafische beelden toonden een pad van radiogelabelde merkstof door de darmen, wat aangaf dat

mesalazine zich had verspreid in dit gebied van het maag-darmkanaal. Volledige desintegratie van mesalazine en volledige afgifte van mesalazine trad op na ongeveer 17,4 uur.

De totale absorptie van mesalazine van gedurende 14 dagen eenmaal daags gegeven mesalazine 2,4 g of 4,8 g aan gezonde vrijwilligers bleek ongeveer 21-22% van de toegediende dosis te zijn.

In onderzoek met een enkele dosis werd mesalazine 1,2 g, 2,4 g en 4,8 g nuchter aan gezonde proefpersonen toegediend. Plasmaconcentraties van mesalazine waren na 2 uur detecteerbaar en bereikten na gemiddeld 9-12 uur een maximum voor de bestudeerde doses. De farmacokinetische parameters zijn zeer variabel onder proefpersonen. Systemische blootstelling van mesalazine in termen van gebied onder de plasmaconcentratie-tijdscurve (AUC) was dosisproportioneel tussen 1,2 g en 4,8 g mesalazine. De maximale plasmaconcentraties (Cmax) van mesalazine stegen ongeveer dosisproportioneel tussen 1,2 g en 2,4 g en sub-proportioneel tussen 2,4 g en 4,8 g mesalazine, met de dosis genormaliseerde waarde op 4,8 g hetgeen, gemiddeld, 74% daarvan op 2,4 g gebaseerd op geometrische middelen.

In een farmacokinetisch onderzoek met enkele en meerdere doses mesalazine 2,4 en 4,8 g toegediend bij standaard maaltijden aan 56 gezonde proefpersonen, waren plasmaconcentraties van mesalazine na 4 uur detecteerbaar en waren na 8 uur na de enkele dosis maximaal. Bij 'steady-state' (over het algemeen 2 dagen na de dosering) was de 5-ASA-accumulatie 1,1- tot 1,4-voudig voor de respectievelijke doses van 2,4 g en 4,8 g, boven de verwachte accumulatie bij aanvang van de farmacokinetica van de enkelvoudige dosis.

Toediening van een enkele dosis mesalazine 4,8 g met een zeer vette maaltijd, resulteerde in verdere absorptievertraging en mesalazineplasmaspiegels waren detecteerbaar na ongeveer 4 uur na dosering. Een zeer vette maaltijd verhoogde echter de systemische blootstelling van mesalazine (gemiddelde Cmax met 91%; gemiddelde AUC 16%) in vergelijking met resultaten in de nuchtere toestand. Mesalazine werd in de Fase 3-trials met voedsel toegediend.

In een farmacokinetische onderzoek van mesalazine met een enkele dosis, werd 4,8 g in nuchtere toestand toegediend aan 71 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers (28 jong (18-35 jaar); 28 ouderen (65-75 jaar); 15 ouderen (> 75 jaar)). Een hogere leeftijd resulteerde in toegenomen systemische blootstelling (tot ongeveer 2-voudig, op basis van AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ en Cmax) aan mesalazine en haar metaboliet N-acetyl-5-aminosalicylzuur maar was niet van invloed op het percentage geabsorbeerde mesalazine. Een hogere leeftijd resulteerde in een tragere schijnbare eliminatie van mesalazine, hoewel er een hoge variabiliteit was tussen proefpersonen. Systemische blootstellingen bij individuele proefpersonen waren omgekeerd gecorreleerd aan de nierfunctie zoals bepaald door geraamde creatinineklaring.

In een open-label fase 1-onderzoek (SPD476-112) in meerdere centra met pediatrische proefpersonen (in de leeftijd van 5 tot 17 jaar) bij wie de diagnose colitis ulcerosa was gesteld, werd de dosering van mesalazine gestratificeerd naar gewicht. De proefpersonen werden gerandomiseerd naar 1 van 3 mogelijke behandelingen: 30, 60 of 100 mg/kg/dag. De proefpersonen ontvingen gedurende 7 dagen een dosis van in totaal tussen de 900 en 4.800 mg mesalazine per dag.

Farmacokinetische steady-state werd voor alle doses bereikt tegen dag 5. Op dag 7 steeg de systemische blootstelling aan 5-ASA, zoals gemeten aan de hand van gemiddelde AUC_{ss} en $C_{max,ss}$, dosisproportioneel tussen 30 en 60 mg/kg/dag mesalazine. Tussen 60 en 100 mg/kg/dag nam de systemische blootstelling aan mesalazine subproportioneel toe. Het gemiddelde percentage geabsorbeerde mesalazine (op basis van uitscheiding via de urine) was vergelijkbaar bij doses van 30 en 60 mg/kg/dag, te weten respectievelijk 29,4% en 27,0%. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met het percentage van de geabsorbeerde dosis mesalazine bij volwassenen in een eerder onderzoek (SPD476-105), waarin de waarden varieerden van 17-22% voor volwassen mannen en van 24-32% voor volwassen vrouwen.

Het percentage geabsorbeerde mesalazine was lager bij 100 mg/kg/dag 5-ASA (22,1%). Er was geen waarneembaar verschil in systemische blootstelling aan 5-ASA (en N-Ac-5-ASA) tussen kinderen (in de leeftijd van 5 tot en met 12 jaar) en adolescenten (in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar) bij dit op gewicht gebaseerde (d.w.z. mg/kg) doseringsmodel.

Distributie
Na dosering van mesalazine wordt aangenomen dat het distributieprofiel van mesalazine hetzelfde is als dat van andere producten die mesalazine bevatten. Mesalazine heeft een relatief klein distributievolume van ongeveer 18 l, wat minimale extravasculaire penetratie van systemisch beschikbaar geneesmiddel bevestigt. Mesalazine is voor 43% en N-acetyl-5-aminosalicyl voor 78 - 83% gebonden aan plasmaproteïne bij in vitro plasmaconcentraties van maximaal 2,5 µg/ml en maximaal 10 µg/ml, respectievelijk.

Biotransformatie
De enige belangrijke metaboliet van mesalazine is N-acetyl-5-aminosalicylzuur, welke farmacologisch inactief is. De vorming komt door de N-acetyltransferase-1 (NAT-1) activiteit in de lever en in het cytosol van intestinale mucosale cellen.

Eliminatie
Eliminatie van geabsorbeerde mesalazine gebeurt hoofdzakelijk via de nieren na metabolisme tot N-acetyl-5-aminosalicylzuur (acetylatie). Er is echter ook een beperkte uitscheiding van het hoofdbestanddeel via de urine. Van de ongeveer 21 - 22% van de geabsorbeerde dosis werd minder dan 8% van de dosis uitgescheiden in de urine bij steady-state na 24 uur, in vergelijking met meer dan 13% voor N-acetyl-5-aminosalicylzuur. De schijnbare terminale halfwaardetijden voor mesalazine en haar belangrijkste metaboliet na toediening van mesalazine 2,4 g en 4,8 g waren, gemiddeld, respectievelijk 7 - 9 uur en 8 - 12 uur.

Bij volwassenen was de gemiddelde renale klaring (CL_R) 1,8 l/u en 2,9 l/u voor een enkele dosis van respectievelijk 2,4 g en 4,8 g en was de CL_R iets hoger op Dag 14 bij meerdere doses: 5,5 l/u en 6,4 l/u voor 2,4 g/d en 4.8 g/d. De gemiddelde renale klaringswaarden van de metaboliet waren hoger, bij ongeveer 12-15 l/u na enkele of meerdere doses mesalazine 2,4 g/d en 4,8 g/d.)

Bij pediatrische patiënten varieerde de gemiddelde renale klaring van 5-ASA in de plateau-fase van ongeveer 5,0-6,5 l/u (83-108 ml/min), wat gelijkwaardig is aan de waarden die werden waargenomen bij volwassen vrijwilligers. Een trend was waarneembaar van een afnemende CL_R bij een toenemende dosis en de individuele schattingen voor CL_R liepen sterk uiteen. De gemiddelde CL_R van N-Ac-5-ASA varieerde van 10,0-16,2 l/u (166-270 ml/min) en vertoonde een neiging af te nemen naarmate de dosis toenam.

Leverfunctiestoornissen
Er zijn geen gegevens over patiënten met leverfunctiestoornis die mesalazine innemen. Systemische blootstelling aan mesalazine steeg tot 2 keer bij oudere proefpersonen (> 65 jaar, met een gemiddelde creatinineklaring van 68 – 76 ml/min) in vergelijking met jongere volwassen proefpersonen (18 - 35 jaar, gemiddelde creatinineklaring 124 ml/min) na een enkele dosis van 4,8 g mesalazine.

Nierfunctiestoornissen
Systemische blootstellingen bij individuele proefpersonen waren omgekeerd gecorreleerd aan de nierfunctie zoals bepaald door geraamde creatinineklaring.

Ouderen
De farmacokinetische gegevens zijn niet onderzocht bij oudere mensen.

De mogelijke impact op het veilige gebruik van mesalazine bij de oudere populatie in de klinische praktijk dient te worden overwogen. Bovendien kan bij patiënten met nierinsufficiëntie kan de resulterende afname in de hoeveelheid eliminatie en een toename van de systemische concentratie van mesalazine bijdragen tot een verhoogd risico van nefrotoxische bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

In verschillende klinische onderzoeken met mesalazine bleek het plasmagebied onder de curve van mesalazine bij vrouwen twee maal zo hoog dan bij mannen.

Op basis van de beperkte farmacokinetische gegevens, lijkt de farmacokinetica van 5-ASA en N-Ac-5-ASA vergelijkbaar tussen blanke en lichtgekleurde patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Carmellosenatrium
Carnaubawas
Stearinezuur
Colloïdaal gehydrateerd silica
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Talk
Magnesiumstearaat

Coating
Talk
Methacrylzuur – methylmethacrylaatcopolymeer (1:1)
Methacrylzuur – methylmethacrylaatcopolymeer (1:2)
Triethylcitraat
Titaniumdioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in polyamide/aluminium/PVC-folie blisterverpakkingen met een aluminium doordruklaag.

De verpakkingen bevatten 60 of 120 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33600

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2007
Datum van laatste verlenging: 13 december 2011

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8 : 24 januari 2025