

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mezavant 1200 mg magensaftresistente Retardtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1200 mg Mesalazin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Retardtabletten.

Rotbraune, ovale Filmtablette. Auf einer Seite ist S476 eingepreßt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Erzielung einer klinischen und endoskopischen Remission bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa (leichter bis mittelschwerer Verlauf). Zur Aufrechterhaltung einer Remission.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Mezavant ist zur oralen Einnahme einmal täglich bestimmt. Die Tabletten müssen mit der Nahrung eingenommen und dürfen nicht zerdrückt oder gekaut werden.

Erwachsene, einschließlich ältere Personen über 65 Jahre

Zur Erzielung einer Remission: 2,4 bis 4,8 g (zwei bis vier Tabletten) sind einmal täglich einzunehmen. Die Höchstdosis von 4,8 g/Tag wird für Patienten empfohlen, die auf niedrigere Dosen Mesalazin nicht angesprochen haben. Wird die Höchstdosis (4,8 g/Tag) angewendet, sollte die Wirksamkeit der Behandlung nach 8 Wochen überprüft werden.

Für die Aufrechterhaltung einer Remission: 2,4 g (zwei Tabletten) sind einmal täglich einzunehmen.

Kinder und Jugendliche:

Mezavant wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Es wurden keine spezifischen Studien mit Mezavant an Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz durchgeführt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen Salizylate (einschließlich Mesalazin) oder einen der sonstigen Bestandteile von Mezavant.

Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und/oder schwere Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Berichte über Niereninsuffizienz, einschließlich Nephropathie mit minimalen Veränderungen, akute/chronische interstitielle Nephritis und Nierenversagen, wurden mit Prä-

paraten in Verbindung gebracht, die Mesalazin sowie Prodrugs mit dem Wirkstoff Mesalazin enthalten. Mezavant sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten vor Therapiebeginn, sowie zweimal jährlich während der Therapie mit Mesalazin eine Beurteilung der Nierenfunktion erfolgt.

Patienten mit chronischen Lungenfunktionsstörungen, insbesondere mit Asthma, können Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln und sollten engmaschig überwacht werden.

Nach der Behandlung mit Mesalazin wurde selten von schweren Blutdyskrasien berichtet. Beim Auftreten von unerklärlichen Blutungen, Hämatomen, Purpura, Anämie, Fieber oder Halsschmerzen sollten hämatologische Untersuchungen durchgeführt werden. Falls der Verdacht einer Blutdyskrasie besteht, ist die Therapie sofort zu beenden. (Siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Selten wurde unter Mezavant und anderen mesalazinhaltigen Präparaten über Mesalazin-induzierten, kardialen Überempfindlichkeitsreaktionen (Myo- und Perikarditis) berichtet. Bei Patienten, die aufgrund ihres Krankheitszustandes zur Entwicklung einer Myo- oder Perikarditis neigen, ist bei der Verschreibung dieses Medikaments Vorsicht geboten. Falls der Verdacht auf eine derartige Überempfindlichkeitsreaktion besteht, dürfen Mesalazin-haltige Produkte nicht wieder angewendet werden.

Mesalazin wird mit dem Auftreten eines akuten Unverträglichkeitssyndroms in Verbindung gebracht, das möglicherweise schwer von einem Schub einer entzündlichen Darmerkrankung zu unterscheiden ist. Obgleich die genaue Häufigkeit des Auftretens nicht bestimmt wurde, kam es bei 3 % aller Patienten in kontrollierten klinischen Studien mit Mesalazin oder Sulfasalazin zu einem akuten Unverträglichkeitssyndrom. Die Symptome umfassen Krämpfe, akute Bauchschmerzen und blutiger Durchfall sowie in manchen Fällen Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschläge. Falls der Verdacht auf ein akutes Unverträglichkeitssyndrom besteht, ist die Therapie umgehend abbrechen und Mesalazin-haltige Produkte dürfen nicht wieder angewendet werden.

Bei Patienten, die Präparate mit Mesalazin erhalten, wurde von erhöhten Leberenzymkonzentrationen berichtet. Bei der Verabreichung von Mezavant an Patienten mit Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten.

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Allergie gegen Sulfasalazin ist Vorsicht geboten wegen des potentiellen Risikos einer Kreuzsensitivitätsreaktion zwischen Sulfasalazin und Mesalazin.

Eine organische oder funktionale Obstruktion im oberen Gastrointestinaltrakt kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt des Produktes führen.

Beeinträchtigung der Ergebnisse von Labortests

Da die Chromatogramme von Normetanephrin und N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure (N-Ac-5-ASA), dem Hauptmetaboliten von

Mesalazin, einander sehr ähnlich sind, können bei einer Messung des Normetanephrinspiegels im Urin mittels Flüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion falsch hohe Testergebnisse auftreten, die auf die Anwendung von Mesalazin zurückzuführen sind. In dem Fall sollte die Anwendung eines anderen, selektiven Tests für Normetanephrin in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zur Untersuchung möglicher Auswirkungen von Mezavant auf die Pharmakokinetik und die Unbedenklichkeit dreier häufig verwendeter Antibiotika sind Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Mezavant an gesunden erwachsenen Probanden durchgeführt worden. Dabei zeigten sich keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Mezavant und Amoxicillin, Metronidazol oder Sulfamethoxazol.

Für Mesalazin-haltige Arzneimittel liegen jedoch Berichte über die folgenden Arzneimittelwechselwirkungen vor.

- Bei der gleichzeitigen Einnahme von Mesalazin und anderen bekannten nephrotoxischen Wirkstoffen ist Vorsicht geboten. Dies umfasst ebenso nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Azathioprin, da diese Substanzen das Risiko von Nierenkomplikationen erhöhen können.
- Mesalazin hemmt die Thiopurinmethyltransferase. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Mesalazin und Azathioprin oder 6-Mercaptopurin ist Vorsicht geboten, da für den Patienten ein erhöhtes Risiko der Blutdyskrasie bestehen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Die Verabreichung mit Antikoagulantien vom Cumarintyp, z. B. Warfarin, kann zu einer reduzierten gerinnungshemmenden Wirkung führen. Die Prothrombinzeit sollte engmaschig überwacht werden, falls diese Kombination unverzichtbar ist.

Die Einnahme von Mezavant wird zusammen mit der Nahrungsaufnahme empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die begrenzte Erfahrung mit Mesalazin in der Schwangerschaft weist nicht auf ein erhöhtes Risiko für medikamentenbedingte kongenitale Fehlbildungen hin. Mesalazin passiert die Plazentaschranke, aber die Konzentration im Fötus ist deutlich geringer verglichen mit den Konzentrationen, die bei Anwendung beim Erwachsenen erreicht werden. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädigende Auswirkungen von Mesalazin auf die Schwangerschaft, auf die embryonale/fetale Entwicklung, auf die Geburt oder auf die postnatale Entwicklung. Mesalazin sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn es eindeutig notwendig ist. Bei der Anwendung hoher Mesalazin-Dosen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Mesalazin geht in geringen Konzentrationen in die Muttermilch über. Die acetylierte Form von Mesalazin wird in höheren Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden. Mesalazin sollte während der Stillzeit mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken übersteigt. Bei gestillten Säuglingen wurde sporadisch über akute Diarrhoe berichtet.

Fertilität

Die Daten über Mesalazin zeigen keinen anhaltenden Effekt auf die männliche Fertilität.

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 Mezavant auf diese Fähigkeiten vernachlässigbar ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) innerhalb der gepoolten Sicherheitsanalyse von klinischen Studien mit Mezavant mit insgesamt 3.611 Patienten waren Kolitis (einschließlich Colitis ulcerosa) in 5,8 %, Bauchschmerzen in 4,9 %, Kopfschmerzen in 4,5 %, auffällige Leberfunktionswerte in 2,1 %, Durchfall in 2,0 % und Übelkeit in 1,9 % der Fälle.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach Systemorganklasse aufgelistet (siehe nebenstehende Tabelle). Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mezavant gehört zur Gruppe der Aminosalicylate. Symptome einer Salizylat-Intoxikation umfassen: Tinnitus, Vertigo, Kopfschmerzen, Verwirrung, Benommenheit, Lungenödem, Dehydrierung infolge von Schwitzen, Durchfall und Erbrechen, Hypoglykämie, Hyperventilation, Störung von Elektrolythaushalt und pH-Wert des Blutes sowie Hyperthermie.

Bei akuter Überdosierung kann die konventionelle Therapie der Salicylatintoxikation von Nutzen sein. Hypoglykämie und Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts sollten durch die Gabe geeigneter Therapien korrigiert werden. Außerdem ist die Aufrechterhaltung einer angemessenen Nierenfunktion zu beachten.

Mit Mezavant verbundene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)		
Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie*
	Selten	Agranulozytose*
	Nicht bekannt	Aplastische Anämie*, Leukopenie*, Neutropenie*, Panzytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Gesichtsödem
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit*, anaphylaktischer Schock, Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, arzneimittelinduziertes Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen*
	Gelegentlich	Schwindel, Schläfrigkeit, Zittern
	Nicht bekannt	Neuropathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Ohrenschmerzen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
	Nicht bekannt	Myokarditis*, Perikarditis*
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Pharyngolaryngealschmerzen*
	Nicht bekannt	Hypersensibilitätspneumonitis (einschließlich interstitielle Pneumonitis, allergische Alveolitis, eosinophile Pneumonitis) Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Blähbauch, Bauchschmerzen*, Kolitis, Durchfall*, Dyspepsie, Erbrechen, Flatulenz, Übelkeit
	Gelegentlich	Pankreatitis, Rektumpolyp
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Auffällige Leberfunktionswerte* (z. B. ALT, AST, Bilirubin)
	Nicht bekannt	Hepatitis, Cholelithiasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Juckreiz, Hautausschlag*
	Gelegentlich	Akne, Haarausfall, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen
	Gelegentlich	Myalgie
	Nicht bekannt	Systemischer-Lupus-erythematoses-ähnliches Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierenversagen*
	Nicht bekannt	Interstitielle Nephritis*, nephrotisches Syndrom*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Erschöpfung, Fieber*

* Siehe Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminosalicylsäure und ähnliche Wirkstoffe

ATC-Code: A07E C02

Wirkmechanismus

Mesalazin ist ein Aminosalicylat. Die Wirkungsweise von Mesalazin ist noch nicht im

vollen Maß geklärt; Mesalazin scheint jedoch eine topische antiinflammatorische Wirkung auf die Epithelzellen des Kolons auszuüben. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Freisetzung von Arachidonsäure-Metaboliten in der Schleimhaut über die Stoffwechselwege von Zyklooxygenase und Lipoxygenase erhöht. Möglicherweise vermindert Mesalazin den Entzündungsprozess durch die Hemmung der Zyklooxygenase und Blockade der Prostaglandinbildung im Kolon. Mesalazin kann die Aktivierung des nukleären Faktors Kappa B (NFκB) und damit auch die Bildung wichtiger proinflammatorischer Zytokine blockieren. Seit kurzem wird vermutet, dass

bei Colitis ulcerosa möglicherweise auch eine Funktionseinschränkung der nukleären PPAR- γ -Rezeptoren (γ -Form des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors) vorliegt. PPAR- γ -Rezeptoragonisten sind bei Colitis ulcerosa nachweislich wirksam. Ferner mehrte sich die Evidenz dafür, dass die Wirkung von Mesalazin möglicherweise über PPAR- γ -Rezeptoren vermittelt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Mezavant-Tablette enthält im Kern 1,2 g des Wirkstoffs Mesalazin (5-Aminosalizylsäure) in der Struktur eines Multi-Matrix-Systems. Dieses System ist mit methacrylsäure-methylmethacrylat-copolymer (1:1) und (1:2), ummantelt, die Freisetzung von Mesalazin erst in einem ungefähr pH 7 erlauben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Mezavant wurde in zwei placebokontrollierten Phase 3-Studien (SPD476-301 und SPD476-302) mit ähnlichem Design untersucht. An den Studien nahmen 623 randomisierte Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa (milder bis moderater Verlauf) teil. Mezavant 2,4 g/Tag und 4,8 g/Tag bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erreichte eine statistische Überlegenheit im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf die Anzahl derjenigen Patienten, die nach 8-wöchiger Therapie eine Remission der Colitis ulcerosa erreichten. Die Remission wurde mittels des Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI) definiert als UC-DAI-Score < 1 und einem Score von 0 im Hinblick auf rektale Blutungen und Stuhlfrequenz sowie mindestens einer 1-Punkte-Reduktion im Sigmoidoskopie-Score gegenüber dem Ausgangswert. Die Studie SPD476-302 beinhaltete als internen Referenzarm ein Vergleichspräparat, Mesalazin mit pH 7-abhängigem modifiziertem Freisetzungsprofil 2,4 g/Tag (verabreicht in 3 Dosen zu je 0,8 g). Folgende Ergebnisse wurden hinsichtlich der primären Variable Remission erzielt:

Siehe obenstehende Tabelle

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkungsmechanismus von Mesalazin (5-ASA) ist noch nicht vollständig geklärt, scheint jedoch topischer Art zu sein; daher korreliert die klinische Wirksamkeit von Mesalazin nicht mit dem pharmakokinetischen Profil. Ein bedeutender Clearanceweg von Mesalazin ist über den Metabolismus in N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure (Ac-5-ASA), die pharmakologisch inaktiv ist.

Resorption:

Gamma-Szintigraphie-Studien zeigten, dass eine Einzeldosis Mezavant 1,2 g schnell und intakt den oberen Gastrointestinaltrakt von gesunden Probanden im Nüchternzustand passiert. Szintigraphie-Aufnahmen wiesen eine Anreicherung eines radiomarkierten Tracers über das Kolon auf. Dies ist ein Hinweis auf die Verteilung von Mesalazin über den gesamten Bereich dieses Gastrointestinaltrakts. Bis zur kompletten Auflösung von Mezavant und zur vollständigen Freisetzung von Mesalazin verstrichen circa 17,4 Stunden.

Die Gesamtaborption von Mesalazin aus Mezavant 2,4 g bzw. 4,8 g bei einmaliger täglicher Verabreichung über einen Zeitraum

Studie SPD476-301 (n = 262#)				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/Tag in zwei getrennten Dosen	Mezavant 4,8 g/Tag einmal täglich	
% Patienten in Remission	12,9	34,1*	29,2*	
Studie SPD476-302 (n = 341#)				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/Tag einmal täglich	Mezavant 4,8 g/Tag einmal täglich	Mesalazin mit pH 7-abhängigem modifiziertem Freisetzungsprofil 2,4 g/Tag in drei getrennten Dosen
% Patienten in Remission	22,1	40,5*	41,2*	32,6 ^{NS}

Basierend auf der ITT-Population

* Statistisch unterschiedlich zu Placebo (p < 0.025)

^{NS} Nicht signifikant (p > 0.05)

von 14 Tagen belief sich bei gesunden Freiwilligen auf ungefähr 21–22 % der verabreichten Dosis.

In einer Einzeldosenstudie wurde Mezavant in Dosen von 1,2 g, 2,4 g und 4,8 g an gesunde Freiwillige in nüchternem Zustand verabreicht. Mesalazin war bei den untersuchten Dosen nach zwei Stunden (Median) im Blutplasma nachweisbar und erreichte nach durchschnittlich 9–12 Stunden (Median) die maximale Plasmakonzentration. Die pharmakokinetischen Parameter sind starken individuellen Schwankungen unterworfen. Die systemische Mesalazinexposition als Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) verhielt sich zwischen 1,2 g und 4,8 g Mezavant dosisproportional. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Mesalazin stiegen zwischen 1,2 g und 2,4 g ungefähr dosisproportional, zwischen 2,4 g und 4,8 g Mezavant subproportional zur Dosis an, wobei der dosisnormalisierte Wert bei einer Dosis von 4,8 g, basierend auf den geometrischen Mitteln, durchschnittlich 74 % des Wertes bei 2,4 g darstellt.

In einer pharmakokinetischen Studie mit Einzel- und Mehrfachdosen von Mezavant 2,4 und 4,8 g, die mit Standardmahlzeiten an 56 gesunde Freiwillige verabreicht wurden, war Mesalazin nach 4 Stunden im Plasma nachweisbar; die Plasmahöchstkonzentrationen wurden 8 Stunden nach einer Einzeldosis gemessen. Im Steady-State (in der Regel innerhalb von 2 Tagen nach Einnahme) lag die ASA-Anreicherung 1,1- bis 1,4-fach (für die 2,4 g- bzw. 4,8 g-Dosis) über den Spiegeln, die man auf der Basis der Pharmakokinetik der Einzeldosen erwartet.

Die Verabreichung einer Einzeldosis von Mezavant 4,8 g mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu einer weiteren Absorptionsverzögerung. Mesalazin war im Plasma ungefähr 4 Stunden nach der Verabreichung nachweisbar. Eine fettreiche Mahlzeit verstärkte jedoch gegenüber der Nüchternverabreichung die systemische Mesalazinexposition (mittlere C_{max} um 91 %; mittlere AUC 16 %). In den Phase-3-Studien wurde Mezavant mit einer Mahlzeit verabreicht.

In einer pharmakokinetischen Studie mit Einzeldosen Mezavant wurden 4,8 g an 71 gesunde männliche und weibliche Frei-

willige (28 junge [18–35 Jahre]; 28 ältere [65–75 Jahre]; 15 ältere [> 75 Jahre]) im nüchternen Zustand verabreicht. Mit dem Alter nahm die systemische Exposition gegenüber Mesalazin und seinem Metaboliten N-Acetyl-5-aminosalicylsäure zu (bis etwa zum Doppelten, basierend auf AUC_{0-12} , AUC_{0-8} und C_{max}). Auf den prozentualen Anteil des absorbierten Mesalazins hatte das Alter jedoch keinen Einfluss. Bei sehr hoher interindividueller Variabilität zeigte sich mit zunehmendem Alter eine Verlangsamung der apparenten Elimination von Mesalazin. Die systemische Exposition bei einzelnen Probanden korrelierte, bezogen auf die geschätzte Kreatinin-Clearance, umgekehrt mit der Nierenfunktion.

Verteilung:

Es wird davon ausgegangen, dass das Verteilungsprofil nach Verabreichung von Mezavant vergleichbar ist mit dem anderer Mesalazin-haltiger Produkte. Mesalazin weist mit 18 l ein relativ kleines Verteilungsvolumen auf, das die äußerst geringe extravaskuläre Penetration von systemisch verfügbarem Substanz bestätigt. Mesalazin ist zu 43 % und N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure zu 78–83 % an Plasmaproteine gebunden, wobei in vitro die Plasmakonzentrationen bis 2,5 mg/ μ l bzw. bis zu 10 μ g/ml betragen.

Biotransformation:

Der einzige Hauptmetabolit von Mesalazin ist N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure und pharmakologisch inaktiv. Sie wird durch die N-Acetyltransferase-1 (NAT-1) in der Leber und im Zytosol der Darmmukozellen gebildet.

Elimination:

Die Elimination von resorbiertem Mesalazin erfolgt hauptsächlich renal im Anschluss an den Metabolismus zur N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure (Acetylierung). Es wird jedoch auch eine begrenzte Menge der Muttersubstanz im Urin ausgeschieden. Von den absorbierten ca. 21–22 % der verabreichten Dosis wurden unter Steady-State-Verhältnissen nach 24 Stunden weniger als 8 % unverändert im Urin ausgeschieden, gegenüber mehr als 13 % in Form von N-Acetyl-5-aminosalicylsäure. Die apparenten terminalen Halbwertszeiten von Mesalazin und

seinem Hauptmetaboliten nach Verabreichung von 2,4 g und 4,8 g Mezavant betrugen durchschnittlich 7–9 Stunden bzw. 8–12 Stunden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen für die Anwendung von Mezavant keine Daten vor. Die systemische Exposition gegenüber Mesalazin erhöhte sich nach einer Einzeldosis von 4,8 g Mezavant bei älteren Patienten (> 65 Jahre, mittlere Kreatinin-Clearance 68–76 ml/min) im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (18–35 Jahre, mittlere Kreatinin-Clearance 124 ml/min) um bis zu den Faktor 2.

Nierenfunktionsstörungen

Die bei den einzelnen Patienten bestimmte systemische Exposition wies eine umgekehrte Korrelation mit der anhand der geschätzten Kreatinin-Clearance erhobenen Nierenfunktion auf.

Ältere Patienten

Der mögliche Einfluss auf die sichere Anwendung von Mezavant bei älteren Patienten unter Praxisbedingungen sollte berücksichtigt werden. Darüber hinaus kann die bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion resultierende Abnahme der Eliminationsrate und erhöhte systemische Konzentration von Mesalazin ein erhöhtes Risiko nephrotoxischer Nebenwirkungen bedingen (siehe Abschnitt 4.4).

In verschiedenen klinischen Studien mit Mezavant wurden bei Frauen bis zu doppelt so hohe Plasma-AUC von Mesalazin wie bei Männern beobachtet.

Basierend auf begrenzten Pharmakokinetikdaten, scheint die Pharmakokinetik von 5-ASA und Ac-5-ASA bei weißen und lateinamerikanischen Patienten vergleichbar.

Es wurden keine pharmakokinetischen Daten an älteren Patienten erhoben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der Sonstige Bestandteile

Tablettenkern:

Carmellose-Natrium
Carnaubawachs
Stearinsäure (Ph. Eur.)
Siliciumdioxid-Hydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Talkum Ph. Eur.
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1) und (1 : 2) (Ph. Eur.)
Triethylcitrat
Titandioxid (E 171)
Eisen (III) oxid (E 172)
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten befinden sich in einer Polyamid/Aluminium/PVC Blisterpackung mit einer Durchdrück-Folie aus Aluminium.

Die Packungen enthalten 60 oder 120 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vertrieben.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
Großbritannien
Tel.: +44 1256 894000
Fax: +44 1256 894711

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

64753.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25 April 2007/13 Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

01/2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt