

Mezavant

R F**Shire Sweden**

Enterodepottablett 1200 mg

(Rödbrun, ellipsformad, filmdragerad tablett,präglad på ena sidan med S476)

Aminosalicylsyra och liknande medel

Aktiv substans:

Mesalazin

ATC-kod:

A07EC02

Läkemedel från Shire Sweden omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2020-02-06.*

Indikationer

För induktion av klinisk och endoskopisk remission hos patienter med lindrig till måttlig, aktiv ulcerös kolit. Underhållsbehandling för att bevara remission.

Kontraindikationer

Anamnes med överkänslighet mot salicylater (inklusive mesalazin) eller mot något hjälpämne i Mezavant.

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

Dosering

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 till 4,8 g (två till fyra tabletter) skall 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) skall tas en gång per dag.

Barn och ungdomar

Mezavant rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts.

Specifika studier har inte utförts för att undersöka effekten av Mezavant hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

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.

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

Efter behandling med mesalazin har i sällsynta fall allvarliga bloddyskrasier rapporterats. Om patienten utvecklar oförklarlig blödning, blåmärken, purpura, anemi, feber eller halsont skall hematologiska undersökningar utföras. Om det finns misstanke om bloddyskrasi skall behandlingen avslutas (se avsnitt Interaktioner och biverkningar).

Mesalazinframkallade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myo- och perikardit) har rapporterats i sällsynta fall med Mezavant och med andra preparat som innehåller mesalazin. Försiktighet skall 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.

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 skall 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 Mezavant används hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Försiktighet skall 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.

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

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.

Interferens med laborietester

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- acetylaminosalicylsyra (N-Ac-5-ASA). En alternativ, selektiv analys för normetanefrin bör övervägas.

Interaktioner

Läkemedelsinteraktionsstudier på friska, vuxna försökspersoner har genomförts med Mezavant för att undersöka eventuell effekt av Mezavant på farmakokinetiken och säkerheten hos tre vanliga antibiotika. Det fanns inga kliniskt signifikanta interaktioner mellan Mezavant 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, benmärgssvikt och associerade komplikationer (se Varningar och försiktighet och Biverkningar).
- 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 Dosering och Farmakokinetik).

Graviditet

Kategori B:1.

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

Grupp IVb.

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.

Trafik

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

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 %.

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	Biverkningar
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, Stevens-Johnsons

Biverkningar som förknippas med Mezavant		
Organsystemklass	Incidenskategori	Biverkningar
		syndrom, läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk*
	Mindre vanliga	Yrsel, sömnhighet, tremor
	Ingen känd frekvens	Förhöjt intrakraniellt tryck, neuropati
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Ont i öronen
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi
	Ingen känd frekvens	Myokardit*, perikardit*
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Hypotoni
Andningsvägar, bröstkont 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,

Biverkningar som förknippas med Mezavant

Organsystemklass	Incidenskategori	Biverkningar
		kräkningar, flatulens, illamående
	Mindre vanliga	Pankreatit, rektal polyp
Lever och gallvägar	Vanliga	Avvikande levervärden (t.ex. ALAT, ASAT, bilirubin)
	Ingen känd frekvens	Hepatit, kolelitis
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda, utslag*
	Mindre vanliga	Akne, alopeci, nässelfeber
	Sällsynta	Fotosensitivitet*
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*, nefrolitiasis*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Oligospermi (reversibel)
	Vanliga	

Biverkningar som förknippas med Mezavant		
Organsystemklass	Incidenskategori	Biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, utmattning, feber*

*Se avsnittet Varningar och försiktighet för mer information.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Förhöjt intrakraniellt tryck

Fall med förhöjt intrakraniellt tryck med papillödem (pseudotumor cerebri eller benign intrakraniell hypertoni) har rapporterats vid användning av mesalamin. Oupptäckt kan tillståndet leda till begränsat synfält och kan utvecklas till permanent synförlust. Mesalamin ska sättas ut om detta syndrom uppträder.

Fotosensitivitet

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

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 kan vara till nytta i händelse av akut överdosering. Hypoglykemi, vätske- och elektrolytobalans skall korrigeras genom lämplig behandling. Adekvat njurfunktion ska upprätthållas.

Farmakodynamik

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), 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
	12,9	34,1*	29,2*

Studie SPD476-301 (n=262 [#])			
% förbättrade patienter			

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)

Farmakokinetik

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

Absorption

Gammaskintigrafistudier har visat att en dos av Mezavant 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 Mezavant och fullständig frisättning av mesalazin inträffade efter omkring 17,4 timmar.

Den totala absorptionen av mesalazin från Mezavant 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 endosstudie administrerades Mezavant 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 Mezavant. 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 Mezavant, 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 en- och flerdosstudie av Mezavant 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 Mezavant 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. Mezavant administrerades tillsammans med mat i fas 3-prövningarna.

I en farmakokinetisk endosstudie av Mezavant 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.

Distribution

Efter dosering av Mezavant 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 Mezavant 2,4 g och 4,8 g var i genomsnitt 7–9 timmar respektive 8–12 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data från patienter med nedsatt leverfunktion som tar Mezavant. 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 Mezavant på 4,8 g.

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

I klinisk praxis bör hänsyn tas till en möjlig påverkan på säker användning av Mezavant hos 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.

I olika kliniska studier med Mezavant 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 Ac-5-ASA jämförbar mellan kaukasiska och latinamerikanska patienter.

Farmakokinetiska data har inte undersökts hos äldre personer.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Varje tablett innehåller 1200 mg mesalazin.

Tablettkärna: Karmellosnatrium, karnaubavax, stearinsyra, kolloidal, hydratiserad kiseldioxid, natriumstärkelseglykolat, talk, magnesiumstearat.

Filmdragering: Talk. Metakrylsyra - metylmetakrylatsampolymer (1:1). Metakrylsyra - metylmetakrylatsampolymer (1:2).

Trietylcitrat, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), makrogol 6000.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.
Fuktkänsligt.

Förpackningsinformation

Enterodepottablett 1200 mg Rödbrun, ellipsformad, filmdragerad tablett, präglad på ena sidan med S476

60 tablett(er) blister, 556:15, F