



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mezavant 1200 mg magensaftresistente Retardtabletten.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1200 mg Mesalazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Retardtabletten.

Rotbraune, ovale Filmtablette (Abmessungen: 20,5 × 9,5 × 7,5 mm). Auf einer Seite ist S476 eingepreßt.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene, einschließlich ältere Personen über 65 Jahre

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

Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht von mehr als 50 kg und ab einem Alter von 10 Jahren

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene, einschließlich älterer Personen über 65 Jahre

Zur Erzielung einer Remission: 2,4 g 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 mit einem Gewicht von mehr als 50 kg und ab einem Alter von 10 Jahren

Zur Erzielung einer Remission (in den ersten 8 Behandlungswochen): 2,4 g bis 4,8 g (zwei bis vier Tabletten) sind einmal täglich einzunehmen.

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

Mesalazin 1200 mg Tabletten sind nicht bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von 50 kg oder weniger und nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 10 Jahren anzuwenden, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patienten vorliegen.

### Leber- und Niereninsuffizienz

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen Salicylate (einschließlich Mesalazin) oder einen der in 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 Präparaten 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 auf Grundlage einer klinischen Beurteilung unter Berücksichtigung der Ausgangsnierenfunktion erfolgt. **Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert.**

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 Mesalazin-haltigen Präparaten über Mesalazin-induzierte, kardiale 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 Arzneimittel nicht wieder angewendet werden.

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlungen berichtet. Mesalazin sollte beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen wie z.B. Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder

sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt 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 blutigen Durchfall sowie in manchen Fällen Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschläge. Falls der Verdacht auf ein akutes Unverträglichkeitssyndrom besteht, ist die Therapie umgehend abzubrechen und Mesalazin-haltige Arzneimittel dürfen nicht wieder angewendet werden.

Bei Patienten, die Präparate mit Mesalazin erhalten, wurde von erhöhten Leberenzymkonzentrationen berichtet. Bei der Verabreichung von Mesalazin 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 Arzneimittels führen.

Es wurden Fälle von Nephrolithiasis bei der Anwendung von Mesalazin gemeldet, einschließlich Nierensteinen mit einem Gehalt von 100 % Mesalazin. Es wird empfohlen, während der Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro empfohlener Höchstdosis (4 Tabletten), d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### 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.

Mesalazin kann nach Kontakt mit Natriumhypochlorit-Bleichmitteln zu einer rotbraunen Verfärbung des Urins führen (z.B. in Toiletten, die mit dem in bestimmten Bleichmitteln enthaltenen Natriumhypochlorit gereinigt wurden).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zur Untersuchung möglicher Auswirkungen von Mesalazin auf die Pharmakokinetik und die Unbedenklichkeit dreier häufig verwendeter Antibiotika sind Arzneimittelwechsel-



wirkungsstudien mit Mezavant an gesunden erwachsenen Probanden durchgeführt worden. Dabei zeigten sich keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Mesalazin 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 und/oder anderen Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie myelotoxisch wirken, ist Vorsicht geboten, da für den Patienten ein erhöhtes Risiko für Blutdyskrasie, Knochenmarkinsuffizienz und damit verbundenen Komplikationen 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 Abschnitte 4.2 und 5.2).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Mesalazin in der Schwangerschaft vor. 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. Es wurden schädliche Wirkungen (einschließlich Störungen des Blutbildes wie Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie) bei Säuglingen berichtet, deren Mütter während der Schwangerschaft gegenüber Mesalazin exponiert waren. Mesalazin sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. 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.

<b>Mit Mezavant verbundene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)</b>		
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeitskategorie</b>	<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie*
	Selten	Agranulozytose*
	Nicht bekannt	Aplastische Anämie*, Leukopenie*, Neutropenie*, Panzytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Gesichtsödem
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit*, anaphylaktischer Schock, Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen*
	Gelegentlich	Schwindel, Schläfrigkeit, Zittern
	Nicht bekannt	Erhöhter intrakranieller Druck, Neuropathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Ohrenschmerzen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Myokarditis*, Perikarditis*
	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Hypotonie
	Nicht bekannt	Pharyngolaryngealschmerzen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	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, Hepatotoxizität, Cholelithiasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Juckreiz, Hautausschlag*
	Gelegentlich	Akne, Haarausfall, Urtikaria
	Selten	Lichtempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)*, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen
	Gelegentlich	Myalgie
	Nicht bekannt	Systemischer-Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom, Lupus-ähnliches Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierenversagen*
	Nicht bekannt	Interstitielle Nephritis*, nephrotisches Syndrom*, Nephrolithiasis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Oligospermie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Erschöpfung, Fieber*

\* Siehe Abschnitt 4.4.

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 die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass der Einfluss von Mesalazin 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.

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen entspricht dem Sicherheitsprofil in Studien mit Erwachsenen und der Erfahrung nach Markteinführung.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach Systemorganklasse aufgelistet (siehe obenstehende 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).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Erhöhter intrakranieller Druck

Bei Anwendung von Mesalazin wurden Fälle von erhöhtem intrakraniellen Druck mit Papillenödem (Pseudotumor cerebri oder benigne intrakranielle Hypertension) berichtet. Unerkannt kann diese Störung zu einer Sehfeld einschränkung bis hin zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Bei Auftreten dieses Syndroms sollte Mesalazin abgesetzt werden.

#### Lichtempfindlichkeit

Bei Patienten mit bereits bestehenden Hauterkrankungen, wie beispielsweise atopischer Dermatitis und atopischem Ekzem, wurden schwerwiegendere Reaktionen berichtet.

#### Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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 Salicylat-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 Elektrolythaushaltes sollten durch die Gabe geeigneter Therapien korrigiert werden. Außerdem ist die Aufrechterhaltung einer angemessenen Nierenfunktion zu beachten.

Studie SPD476-301 (n = 262 <sup>#</sup> )				
	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 <sup>#</sup> )				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/Tag einmal täglich	Mezavant 4,8 g/Tag einmal täglich	Mesalazin mit pH 7-abhängigem Freisetzungsprofil 2,4 g/Tag in drei getrennten Dosen
% Patienten in Remission	22,1	40,5*	41,2*	32,6 <sup>NS</sup>

<sup>#</sup> Basierend auf der ITT-Population;

\* Statistisch unterschiedlich zu Placebo ( $p < 0.025$ );

<sup>NS</sup> Nicht signifikant ( $p > 0.05$ )

## 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 Zykllooxygenase und Lipoxygenase erhöht. Möglicherweise vermindert Mesalazin den Entzündungsprozess durch die Hemmung der Zykllooxygenase und Blockade der Prostaglandinbildung im Kolon. Mesalazin kann die Aktivierung des nukleären Faktors Kappa B (NF $\kappa$ B) und damit auch die Bildung wichtiger proinflammatorischer Zytokine blockieren. Seit kurzem wird vermutet, dass bei Colitis ulcerosa möglicherweise auch eine Funktionseinschränkung der nukleären PPAR- $\gamma$ -Rezeptoren ( $\gamma$ -Form des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors) vorliegt. PPAR- $\gamma$ -Rezeptoragonisten sind bei Colitis ulcerosa nachweislich wirksam. Ferner mehrte sich die Evidenz dafür, dass die Wirkung von Mesalazin möglicherweise über PPAR- $\gamma$ -Rezeptoren vermittelt wird.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Mezavant-Tablette enthält im Kern 1,2 g des Wirkstoffs Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) in der Struktur eines Multi-Matrix-Systems. Dieses System ist mit Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1) und (1 : 2) ummantelt, die die Freisetzung von Mesalazin erst in einem Milieu mit 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 Stuhlhäufigkeit 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 modifizierten 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

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase 3-Parallelgruppenstudie wurde mit 107 pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis (einschließlich) 17 Jahren mit Colitis ulcerosa (leichter bis mittelschwerer Verlauf) zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Mezavant sowohl in der doppelblinden akuten Phase (Double Blind Acute, DBA) als auch der doppelblinden Erhaltungsphase (Double Blind Maintenance, DBM) durchgeführt. Die Patienten erhielten eine niedrige oder eine hohe gewichtsbasierte Dosis Mesalazin in vier Gewichtsgruppen: 18 kg bis  $\leq 23$  kg ( $n = 3$ ),  $> 23$  kg bis  $\leq 35$  kg ( $n = 9$ ),  $> 35$  kg bis  $\leq 50$  kg ( $n = 29$ ) und  $> 50$  kg bis  $\leq 90$  kg ( $n = 66$ ). Die niedrige Dosis betrug zwischen 900 mg/Tag und 2.400 mg/Tag, und die hohe Dosis betrug zwischen 1.800 mg/Tag und 4.800 mg/Tag. Die klinischen Wirkungen von 1200 mg Mesalazin-Tabletten wurden bei 66 Teilnehmern mit einem Gewicht von  $> 50$  kg bis  $\leq 90$  kg im Alter von 10 bis 17 Jahren bewertet.

Der primäre Endpunkt der doppelblinden Behandlungsphasen wurde im Hinblick auf ein klinisches Ansprechen definiert. Das klinische Ansprechen wurde definiert als partieller Score des Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI) von  $\leq 1$  mit einem Score von 0 für rektale Blutungen und  $\leq 1$  für Stuhlhäufigkeit sowie eine allgemeine

Beurteilung durch den Prüfarzt (*Physician's Global Assessment*) = 0.

Nach 8 Wochen Behandlung in der DBA-Phase erreichten 37,0% der Patienten eine klinische Response im Niedrigdosis-Arm gegenüber 65,4% der Patienten im Hochdosis-Arm. Die Ansprechraten in Woche 8 in diesen Dosisarmen betragen 50,0% bzw. 56,3% bei Patienten mit einem Gewicht von > 50 kg bis ≤ 90 kg, die 1200 mg Mesalazin-Tabletten erhielten. In der DBM-Phase konnten 54,8% der Patienten nach 26 Wochen Behandlung eine klinische Response im Niedrigdosis-Arm aufrechterhalten, gegenüber 53,3% im Hochdosis-Arm. Die Ansprechrate in Woche 26 betrug 50% in beiden Dosisarmen bei Patienten mit einem Gewicht von > 50 kg bis ≤ 90 kg, die 1200 mg Mesalazin-Tabletten erhielten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, die Unterschiede zwischen der niedrigen Dosis und der hohen Dosis zu beurteilen.

## 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 (N-Ac-5-ASA), die pharmakologisch inaktiv ist.

### Resorption

Gamma-Szintigraphie-Studien zeigten, dass eine Einzeldosis Mesalazin 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 Mesalazin und zur vollständigen Freisetzung von Mesalazin verstrichen circa 17,4 Stunden.

Die Gesamtabsorption von Mesalazin 2,4 g bzw. 4,8 g bei einmaliger täglicher Verabreichung über einen Zeitraum von 14 Tagen belief sich bei gesunden Freiwilligen auf ungefähr 21–22% der verabreichten Dosis.

In einer Einzeldosenstudie wurde Mesalazin 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 Mesalazin 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 Mesalazin 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 darstellte.

In einer pharmakokinetischen Studie mit Einzel- und Mehrfachdosen von Mesalazin 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 Mesalazin 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 Mesalazin mit einer Mahlzeit verabreicht.

In einer pharmakokinetischen Studie mit Einzeldosen Mesalazin wurden 4,8 g an 71 gesunde männliche und weibliche Freiwillige (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  $AUC_{0-1}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  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.

In einer multizentrischen, offenen Phase 1-Studie (SPD476-112) mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren, bei denen Colitis ulcerosa diagnostiziert war, wurde die Dosierung von Mesalazin nach Gewicht stratifiziert. Den Patienten wurde 1 von 3 möglichen Behandlungen zugewiesen: 30, 60 oder 100 mg/kg/Tag. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 7 Tagen insgesamt eine Dosis zwischen 900 mg und 4.800 mg Mesalazin pro Tag.

Das pharmakokinetische Steady-State-Level wurde für alle Dosierungen bis Tag 5 erreicht. Am Tag 7 stieg die systemische 5-ASA-Exposition, gemessen anhand der mittleren  $AUC_{ss}$  und  $C_{max,ss}$ , dosisproportional zwischen 30 und 60 mg/kg/Tag Mesalazin. Bei einer Dosierung zwischen 60 und 100 mg/kg/Tag stieg die systemische Exposition gegenüber Mesalazin subproportional. Die durchschnittliche prozentuale Absorption von Mesalazin (basierend auf den im Urin festgestellten Werten) war bei den Dosierungen von 30 und 60 mg/kg/Tag ähnlich und betrug 29,4% bzw. 27,0%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit dem bei Erwachsenen in einer früheren Studie (SPD476-105) absorbierten prozentualen Anteil der Mesalazin-Dosis, wobei

die Werte zwischen 17% und 22% bei erwachsenen Männern und zwischen 24% und 32% bei erwachsenen Frauen lagen.

Der prozentuale Anteil des absorbierten Mesalazins war bei 100 mg/kg/Tag 5-ASA (22,1%) niedriger. Bei diesem gewichtsbasierten (d. h. mg/kg) Dosierungsmodell gab es keinen erkennbaren Unterschied in der systemischen Exposition gegenüber 5-ASA (und N-Ac-5-ASA) zwischen Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren und Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren.

### Verteilung

Es wird davon ausgegangen, dass das Verteilungsprofil nach Verabreichung von Mesalazin vergleichbar ist mit dem anderer Mesalazin-haltiger Arzneimittel. Mesalazin weist mit 18 l ein relativ kleines Verteilungsvolumen auf, das die äußerst geringe extravaskuläre Penetration von systemisch verfügbarer 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 µg/ml bzw. bis zu 10 µg/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 Mesalazin betragen durchschnittlich 7–9 Stunden bzw. 8–12 Stunden.

Bei Erwachsenen betrug die mittlere renale Clearance ( $CL_R$ ) 1,8 l/h bzw. 2,9 l/h für Einzeldosen von 2,4 g bzw. 4,8 g. An Tag 14 der Mehrfachdosierung war sie etwas höher: 5,5 l/h bzw. 6,4 l/h bei 2,4 g/Tag bzw. 4,8 g/Tag. Die mittlere renale Clearance des Metaboliten war höher und lag bei etwa 12–15 l/h nach Mesalazin Einzel- und Mehrfachdosen von 2,4 g/Tag bzw. 4,8 g/Tag.

Bei pädiatrischen Patienten lag die mittlere renale Clearance von 5-ASA im Steady State bei etwa 5,0–6,5 l/h (83–108 ml/min) und ist somit ähnlich zu der bei erwachsenen Teilnehmern beobachteten. Es zeigte sich eine tendenzielle Abnahme der  $CL_R$  bei steigender Dosis und die individuellen geschätzten  $CL_R$  waren sehr unterschiedlich. Die mittlere  $CL_R$  von N-Ac-5-ASA lag bei 10,0–16,2 l/h (166–270 ml/min), mit tendenzieller Abnahme bei steigender Dosis.

### Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen für die Anwendung von Me-



salazin keine Daten vor. Die systemische Exposition gegenüber Mesalazin erhöhte sich nach einer Einzeldosis von 4,8 g Mesalazin 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

Es wurden keine pharmakokinetischen Daten an älteren Patienten erhoben.

Der mögliche Einfluss auf die sichere Anwendung von Mesalazin 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 Mesalazin 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 N-Ac-5-ASA bei weißen und lateinamerikanischen Patienten vergleichbar.

### 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 sonstigen 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 (E171)  
Eisen(III)-oxid (E172)  
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 in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

64753.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. April 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
13. Dezember 2012

### 10. STAND DER INFORMATION

März 2023

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt