1. LEGEMIDLETS NAVN

Mesalazin Orion 500 mg stikkpiller

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver stikkpille inneholder 500 mg mesalazin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Stikkpille

Torpedoformet stikkpille med gråhvit til svak rødlilla farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mesalazin Orion er indisert ved distal ulcerøs kolitt (proktitt og proktosigmoiditt) for:
- Behandling av milde til moderate akutte forverringer
- Vedlikeholdsbehandling ved remisjon

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Individuelle dosejusteringer skal utføres i henhold til legens kriterier, avhengig av pasientkarakteristika og sykdom.

Anbefalt dose hos voksne er:
- Behandling av milde eller moderate akutte forverringer: 1 stikkpille to eller tre ganger daglig (1000-1500 mg).
- Vedlikehold av remisjon: 1 stikkpille én eller to ganger daglig (500-1000 mg).

Pediatrisk populasjon
Det er ikke anbefalt å bruke Mesalazin Orion hos barn under 6 år på grunn av manglende data på sikkerhet og effekt. Informasjon om bruk hos barn i alderen 6 til 18 år er begrenset. Foreløpig tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Mesalazin Orion skal brukes regelmessig og konsekvent, enten under den akutte fasen eller under langtidsbehandling i vedlikeholdsfasen, for å oppnå ønsket effekt.

Det er anbefalt å tømme tarmen før administrering av stikkpillen.

Stikkpillen bør innsettes når pasienten ligger på venstre side, og det er anbefalt å forbli i denne stillingen i ca. 1 time.

Stikkpillen skal innsettes dypt inn i anus og bør holdes i rektum i 1-3 timer for å øke effekten.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet (mesalazin), salisylater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.
- Hemoragisk diatese.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med Mesalazin Orion skal utføres under tilsyn av helsepersonell.

Blodprøver (fullstendig blodtelling, leverfunksjonsparametere som transaminaser, kreatinin) og urinprøver skal utføres 2 uker etter oppstart av behandling og hver 4. uke i 3 måneder. Hvis prøveresultatene er normale skal oppfølgingstester utføres hver 3. måned. Hvis ytterligere symptomer oppstår skal prøvene utføres øyeblikkelig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller nedsatt leverfunksjon skal overvåkes nøye. Ved forverring av nyrefunksjon under behandling, skal mesalazinindusert nefrotoksisitet mistenkes.

Tilfeller av nyrestein har blitt rapportert ved bruk av mesalazin, inkludert steiner bestående av 100 % mesalazin. Det er anbefalt å sikre tilstrekkelig væskeinntak under behandlingen.

Hos pasienter med respiratorisk sykdom, særlig astma, er det anbefalt med nøye medisinsk overvåkning under behandlingen med mesalazin.

Hos pasienter med tidligere overfølsomhet overfor sulfasalazin skal behandling med Mesalazin Orion foregå under nøye medisinsk overvåkning. Ved akutte tegn på intoleranse, som kramper, akutte abdominalsmerter, feber, hodepine og alvorlig hudutslett skal behandlingen seponeres øyeblikkelig.

Hjerterelaterte overfølsomhetsreaksjoner (myokarditt og perikarditt) indusert av mesalazin har blitt sjeldent rapportert.

Alvorlig bloddyskrasi har blitt svært sjeldent rapportert under behandling med mesalazin. Samtidig behandling med mesalazin kan øke risikoen for bloddyskrasi hos pasienter som får azatioprin eller 6-merkaptopurin. Behandlingen skal seponeres hvis det mistenkes eller bekreftes at disse bivirkningene har oppstått.

Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med aktivt mage- eller duodenalsår.

Alvorlige kutane bivirkninger
I forbindelse med mesalazin-behandling er det rapportert alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN).
Behandling med mesalazin bør avbrytes ved første tegn på og symptomer i form av alvorlige hudreaksjoner slik som utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

Mesalazin kan gi rødbrun misfarging av urinen etter kontakt med blekemidler inneholdende natriumhypokloritt (f.eks. i toalett vasket med blekemidler som inneholder natriumhypokloritt).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier har blitt utført.
Samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler som NSAIDs og azatioprin kan øke risikoen for nyretoksisitet.
Mesalazin kan øke den myelosuppressive effekten av azatioprin, 6-merkaptopurin og tioguanin.
Mesalazin kan redusere effekten av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Mesalazin skal ikke brukes under graviditet og amming unntatt når den potensielle nytten ved behandling er større enn den mulige risikoen etter vurdering av lege. Den underliggende sykdommen (inflammatorisk tarmsykdom (IBD)) kan øke risikoen for negativt utfall av graviditeten.

Graviditet
Det er kjent at mesalazin krysser placentabarrieren og konsentrasjonen i plasma i navlestrengen er lavere enn konsentrasjonen i maternelt plasma. Metabolitten acetylmesalazin er funnet i lignende konsentrasjoner i navlestrengen og maternelt plasma. Dyrestudier på peroral mesalazin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det foreligger ikke tilstrekkelige eller godt kontrollerte studier på bruk av mesalazin hos gravide kvinner. Begrensede publiserte data om bruk av mesalazin hos mennesker viser ingen økning i total forekomst av medfødte misdannelser. Noe data viser en økt risiko for prematur fødsel, dødfødsel og lav fødselsvekt. Disse graviditetsrelaterte bivirkningene er imidlertid også forbundet med aktiv inflammatorisk tarmsykdom.
Blodsykdommer (leukopeni, trombocytopeni, anemi) har blitt rapportert hos nyfødte av mødre som har blitt behandlet med mesalazin.

I ett enkelttilfelle ble det rapportert om nyresvikt hos en nyfødt etter langtidsbruk av høydose mesalazin (2-4 g peroralt) under graviditeten.

Amming
Mesalazin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Konsentrasjonen av mesalazin i morsmelk er lavere enn i maternelt blod, mens metabolitten acetylmesalazin finnes i lignende eller høyere konsentrasjoner. Ingen kontrollerte studier med mesalazin under amming har blitt utført. Kun begrenset erfaring med peroral administrasjon hos ammende kvinner er for tiden tilgjengelig. Overfølsomhetsreaksjoner som diaré kan ikke utelukkes. Hvis spedbarnet utvikler diaré skal amming opphøre.

Fertilitet
Data på mesalazin hos dyr viser ingen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner har ikke blitt undersøkt.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen for bivirkningene som er listet opp nedenfor er definert basert på MedDRA-konvensjonen: Svært vanlige (≥ 1/10), Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), Svært sjeldne (< 1/10 000), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	MedDRA frekvenskonvensjon		
	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Endrede blodverdier (agranulocytose, pancytopeni, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni, aplastisk anemi).	

Organklassesystem	MedDRA frekvenskonvensjon		
	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhets-reaksjoner som allergisk eksantem, legemiddelutløst feber, lupus erythematosus syndrom, pankolitt.	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Perifer nevropati.	
Hjertesykdommer	Myokarditt, perikarditt.		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Allergiske luftveisreaksjoner (dyspné, hoste, allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni, lungeinfiltrasjon, pneumonitt).	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalt ubehag og smerter, diaré, flatulens, kvalme, oppkast.	Akutt pankreatitt. Forverring av kolittsymptomer.	
Sykdommer i lever og galleveier		Endringer i leverfunksjonsparametere (økte transaminaser og kolestaseparametere), hepatitt, kolestatisk hepatitt.	
Hud- og underhudssykdommer	Fotosensitivitet*	Alopesi, erythema multiforme	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN)**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, artralgi.	
Sykdommer i nyre og urinveier		Interstitiell nefritt, nyresvikt, nefrotisk syndrom.	Nyresteinsykdom
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Oligospermi (reversibel).	

* Fotosensitivitet
Mer alvorlige reaksjoner er rapportert hos pasienter med allerede eksisterende hudsykdommer som atopisk dermatitt og atopisk eksem.

**I forbindelse med mesalazin-behandling er det rapportert alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av toksisitet som følge av overdosering har blitt rapportert.
Under normale omstendigheter er absorpsjonen av mesalazin fra tykktarmen begrenset.
Siden det ikke finnes noe spesifikt antidot, skal tilfeller av overdose behandles symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Antiinflammatoriske midler ved tarmlidelser. Aminosalisylsyrepreparater. ATC-kode: A07E C02.

Virkningsmekanisme
Mesalazin Orion inneholder mesalazin, også kjent som 5-aminosalisylsyre, som har en antiinflammatorisk effekt via en mekanisme som ikke ennå er fullstendig klarlagt. Det er vist at mesalazin hemmer LTB4-stimulert migrasjon av intestinale makrofager, noe som dermed kan redusere intestinal inflammasjon ved å hemme migrasjonen av makrofager til områder med inflammasjon. Produksjonen av pro-inflammatoriske leukotriener (LTB4 og 5-HETE) i makrofager i tarmveggene hemmes. Det er vist at mesalazin aktiverer PPAR-γ-reseptorer, noe som motvirker nukleær aktivering av inflammatoriske responser i tarmen.

Farmakodynamiske effekter
Under studieforhold hemmer mesalazin syklooksygenase og dermed frisetting av tromboksan B2 og prostaglandin E2, men den kliniske betydningen av denne effekten er fremdeles ikke kjent. Mesalazin hemmer produksjonen av plateaktiverende faktor (PAF). Mesalazin er også en antioksidant som har vist å redusere produksjonen av reaktive oksygenprodukter samt å fange frie radikaler.

I kliniske studier hos pasienter med aktiv distal ulcerøs kolitt (proktitt/proktosigmoiditt) var behandling med mesalazin 500 mg og 1000 mg stikkpiller i ulike doseringsregimer (en gang daglig, to ganger daglig, tre ganger daglig) effektiv for å indusere klinisk, endoskopisk og histologisk remisjon av sykdommen. Langtidsbehandling med mesalazin stikkpiller var effektivt og sikkert for vedlikeholdsbehandling av remisjon hos pasienter med distal ulcerøs kolitt.

Pediatrisk populasjon
I en klinisk studie hos 49 pediatriske pasienter (5-17 år) med mild til moderat ulcerøs proktitt, som ble behandlet med mesalazin 500 mg stikkpiller én gang daglig, ble det sett en signifikant reduksjon i sykdomsaktivitetsindeksen etter 3 og 6 uker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika for virkestoffet
Farmakokinetikk og lokal tilgjengelighet: Behandlingsaktiviteten til mesalazin avhenger av lokal kontakt mellom legemidlet og det affiserte området i tarmslimhinnen.

Mesalazin Orion stikkpiller er utviklet for å oppnå høye konsentrasjoner av mesalazin i den distale delen av tarmkanalen med redusert systemisk absorpsjon.
Virkningen av stikkpillene skjer i rektum.

Absorpsjon
Absorpsjon etter rektal administrasjon er lav, men er avhengig av dose, formulering og grad av dispersjon. Basert på data på mengden som ble gjenfunnet i urinen fra friske frivillige ved steady state

etter å ha fått en daglig dose på 2 g (1 g x 2), ble omtrent 10 % av dosen absorbert etter administrering av stikkpillen.

Distribusjon
Plasmaproteinbindingen til mesalazin og acetylmesalazin er henholdsvis omtrent 50 % og 80 %.

Biotransformasjon
Mesalazin metaboliseres presystemisk i tarmslimhinnen og systemisk i lever til N-acetylmesalazin (acetylmesalazin). Bakterier i tykktarmen bidrar også noe til acetylering. Det ser ut til at acetylering er uavhengig av acetyleringsfenotype.

Det antas at acetylmesalazin er klinisk inaktiv, men dette er fremdeles ikke bekreftet.

Eliminasjon
Halveringstiden til mesalazin i plasma er omtrent 40 minutter og 70 minutter for acetylmesalazin.

Begge substansene utskilles gjennom urin og feces.
Det er hovedsakelig acetylmesalazin som utskilles i urin.

Pasientkarakteristika
Hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon er eliminasjonsraten (clearance) av 5-ASA redusert og dette kan resultere i en økt konsentrasjon av mesalazin, noe som kan øke risikoen for nefrotoksiske bivirkninger.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksiske renale effekter er sett i alle testede arter. Doser og plasmakonsentrasjoner hos rotter og aper på nivåer uten observerte bivirkninger (NOAEL) er 2-7,2 ganger høyere enn det som brukes hos mennesker.
Det er ikke sett signifikant toksisitet assosiert med mage-tarm-kanalen, leveren eller det hematopoietiske systemet hos dyr.

In vitro-testsystemer og *in-vivo*-studier viste ingen mutagene effekter. Studier på karsinogent potensiale utført med rotter viste ingen virkestoffrelatert økning i forekomsten av tumorer.

Dyrestudier på peroral mesalazin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hardfett

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30ºC.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Stikkpillene er pakket inn i PVC/PE-strips.

Hver pakning inneholder 12, 24, 60 eller 100 stikkpiller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Faes Farma S.A.
Máximo Aguirre 14
48940 Leioa, Bizkaia
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12603

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. april 2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

03.01.2024