

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mesalazin Orion 1000 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett av Mesalazin Orion inneholder 1000 mg mesalazin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver enterotablett inneholder 98 mg (4,26 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett

Avlange tabletter med en lengde på 22 mm og diameter på 11 mm, med homogen, gastroresistent, oransjefarget drasjering.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mesalazin Orion er indisert til:

- Behandling av akutt fase av lett eller moderat ulcerøs kolitt
- Vedlikeholdsbehandling av ulcerøs kolitt i remisjon

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Under den akutte betennelsesfasen og ved langtids vedlikeholdsbehandling, må pasienten følge behandlingen fastsatt av legen nøye for å sikre tiltenkt terapeutisk effekt.

Voksne

Dosering bør justeres i henhold til pasientens respons. Følgende dosering er anbefalt:

- Ulcerøs kolitt (akutt fase): 1,5 – 4 g mesalazin daglig. Enten én gang daglig, eller fordelt på flere doser. Dosen på 4 g er anbefalt til pasienter som ikke responderer på lavere doser mesalazin. Effekten av behandlingen bør evalueres 8 uker etter behandlingsstart.
- Ulcerøs kolitt (vedlikehold): 1,5 - 3 g mesalazin daglig. Enten én gang daglig, eller fordelt på flere doser. Dosen på 3 g er anbefalt til pasienter som ikke responderer på lavere doser mesalazin og til pasienter som trengte en høyere dose under akuttfasen.

Mesalazin Orion 500 mg enterotabletter kan brukes til å justere dosen.

Eldre

Ingen studier er utført. Administrering av Mesalazin Orion hos eldre må utføres med forsiktighet og være begrenset til pasienter med normal nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Mesalazin Orion hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Mesalazin Orion skal ikke gis til barn under 5 år.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges hele med væske og før måltid.

Mesalazin Orion enterotabletter består av en kjerne som inneholder mesalazin og en inert drasjering. Den modifiserte frisettingen av mesalazin er avhengig av en intakt drasjering. Tabletten bør derfor ikke deles, tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Kjent overfølsomhet for salisylater og deres derivater
- Alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon
- Hemoragisk diatase

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Siden mesalazin, også kjent som 5-aminosalisylsyre (5-ASA), hovedsakelig utskilles via acetylering og påfølgende eliminasjon via urinen, bør pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon overvåkes nøye og det er anbefalt å utføre lever- og nyrefunksjonstester før behandlingsstart og regelmessig under behandlingen. Behandling med Mesalazin Orion skal stanses umiddelbart dersom det er tegn på nyreskade. Hos pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandlingen, bør mesalazinindusert nefrotoksisitet mistenkes.
- Det er rapportert tilfeller av nyrestein ved bruk av mesalazin, inkludert steiner som består av 100 % mesalazin. Det anbefales å sikre tilstrekkelig væskeinntak under behandlingen.
- Det har vært meldt om økning i leverenzymnivåer hos pasienter som bruker legemidler med mesalazin. Leverfunksjonen bør evalueres før og under behandling i henhold til medisinske kriterier. Forsiktighet må utvises dersom Mesalazin Orion gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).
- Pasienter med tidligere overfølsomhet overfor sulfasalazin skal holdes under nøye medisinsk overvåking. Ved akutte overfølsomhetsreaksjoner, som abdominale kramper, akutte abdominale smerter, feber, alvorlig hodepine og utslett bør behandlingen seponeres umiddelbart.
- Pasienter med lungesykdommer, særlig astma, bør overvåkes nøye under behandling.
- Kardielle overfølsomhetsreaksjoner induert av mesalazin (myo- og perikarditt) har i sjeldne tilfeller blitt rapportert. Forsiktighet skal utvises ved behandling hos pasienter med tilstander som gjør de mottakelige for myo- eller perikarditt, med mesalazin. Hvis det foreligger mistanke om kardiell overfølsomhetsreaksjon, må legemidler som inneholder mesalazin ikke administreres på nytt.
- I sjeldne tilfeller har alvorlig bloddyskrasi blitt rapportert etter behandling med mesalazin. Hematologiske undersøkelser bør utføres dersom pasienten lider av uforklarlig blødning, blåmerker, purpura, anemi, feber eller sår hals. Behandling med Mesalazin Orion skal seponeres umiddelbart hvis bloddyskrasi mistenkes (se pkt. 4.5).
- Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med aktivt magesår eller sår i tolvfingertarmen.
- Mesalazin Orion enterotabletter bør ikke administreres samtidig med laksantia med laktulose eller lignende, da disse senker pH i feces, noe som kan forhindre frigivelsen av virkestoffet.

- Blodprøver (differensierte blodtelling: leverfunksjonstest, slik som ALAT og serumkreatinin) skal utføres før og under behandling av behandlende lege når det måtte passe seg.
- 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).

Dette legemidlet inneholder 98 mg natrium per enterotablett. Dette tilsvarer 5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Den maksimale daglige dosen av dette preparatet (4 g) tilsvarer 20 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Mesalazin Orion anses som «natriumrik». Dette bør tas i betraktning spesielt hos de som går på en saltfattig (natriumsfattig) diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I likhet med andre salisylater, kan mesalazin:

- redusere den antikoagulerende effekten til antikoagulanter av kumarintypen, som warfarin
- øke den glukosesenkende effekten av sulfonylurea
- motvirke den urinsyreutskillende effekten av probenecid og sulfinpyrazon
- vise toksisitet ved lavere doser enn normalt ved samtidig bruk av furosemid på grunn av at salisylater og furosemid konkurrerer om renal utskillelse.
- øke risikoen for renale bivirkninger ved samtidig bruk av kjente nefrotoksiske substanser, inkludert ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og azatioprin.
- øke den myelosuppressive effekten av azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin. Forsiktighet anbefales når mesalazin administreres sammen med disse legemidlene, da det kan øke muligheten for bloddyskrasi. De hematologiske parameterne (særlig leukocytter og trombocytter) bør overvåkes regelmessig, særlig ved starten av behandlingen med denne kombinasjonen
- redusere den natriuretiske effekten til spironolakton
- forsinke eliminasjonen av metotreksat
- laksantia med laktulose eller lignende kan forhindre frigivelsen av mesalazin fra enterotablettene, noe som kan redusere effekten (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

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 acetylmisalazin er funnet i lignende konsentrasjoner i navlestrengen og i maternelt plasma. Dyrestudier på oral 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 Orion 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 oralt) under graviditeten.

Amming

Mesalazin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Konsentrasjonen av mesalazin i morsmelk er lavere enn i maternelt blod, mens metabolitten acetylmisalazin finnes i lignende eller høyere konsentrasjoner. Ingen kontrollerte studier med mesalazin under amming har blitt utført. Begrensede data for bruk av oral mesalazin hos ammende kvinner er tilgjengelig. Overfølsomhetsreaksjoner som diaré kan ikke utelukkes. Hvis spedbarnet utvikler diaré skal amming opphøre.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist noen effekt av mesalazin på mannlig eller kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3). Det er ingen eller begrensede data på effekten av mesalazin på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke blitt utført studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mesalazin Orion har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

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

Organklasser	MedDRA frekvenskonvensjon		
	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ 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).	
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhetsreaksjoner 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.	Nyrestein
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

Mesalazin er et aminosalisylat, og tegn på salisylatforgiftning omfatter tinnitus, vertigo, hodepine, forvirring, døsighet, lungeødem, dehydrering som følge av svetting, diaré og oppkast, hypoglykemi, hyperventilering, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og blod-pH og hypertermi.

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdose med mesalazin og behandlingen er symptomatisk og støttende. Konvensjonell behandling for salisylattoksisitet kan være fordelaktig ved akutt

overdosering. Hypoglykemi, væske- og elektrolyttforstyrrelse bør korrigeres med passende behandling. Tilfredsstillende nyrefunksjon bør opprettholdes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Aminosalisylsyre og lignende midler, ATC-kode: A07E C02.

Virkningsmekanisme

Selv om den antiinflammatoriske virkningsmekanismen til 5-ASA er ukjent, finnes det flere muligheter som har blitt tatt i betraktning:

- Hemming av prostaglandinsyntesen (den syklooksygenasehemmende veien), som fører til redusert inflammatorisk effekt av prostaglandiner
- Hemming av kjemotaktisk leukotriensyntese (den lipooksygenasehemmende veien), som fører til redusert inflammasjon
- Hemming av kjemotakse av makrofager og nøytrofiler i det hovne vevet

Nye data antyder at 5-ASA er en biologisk antioksidant og at dens aktivitet baserer seg på opptak av frie radikaler fra oksygen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos fastende friske individer oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner 6 timer etter inntak av formulering med forsinket frigjøring, med maksimal plasmakonsentrasjon til 5-ASA på 1,98 mikrog/ml.

Biotransformasjon

Acetylering av 5-ASA skjer i leveren og tykktarmveggen, uavhengig av acetylators status. Det virker som acetyleringsprosessen kan mettes. Ved terapeutiske doser (250-500 mg) av 5-ASA viste imidlertid verken maksimal plasmakonsentrasjon eller areal under kurven for plasmakonsentrasjonen versus tid avvik fra lineariteten til dosen ved steady state.

Eliminasjon

Etter oral administrering elimineres en høy prosentandel av 5-ASA som Ac-5-ASA både i urin og feces. Faktisk er over 90 % av legemidlet som gjenfinnes i urinen i metabolittform.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons og utviklingstoksisitet.

Nyretoksisitet har vært observert i studier med repeterende dosetoksisitet med høye orale doser av mesalazin. Den kliniske relevansen av dette er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kjerne:

Natriumkarbonat, vannfritt

Glysin

Povidon

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloDial vannfri
Kalsiumstearat

Drasjering:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %
Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:1)
Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:2)
Dibutylsebakat
Talkum
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)
Povidon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC-Aluminium blisterpakning i esker med 60 eller 100 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13142

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. mars 2021

10. OPPDATERINGSDATO

24.01.2023