

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mesalazin Orion 500 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett Mesalazin Orion innehåller 500 mg mesalazin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje enterotablett innehåller 2,13 mmol natrium (49 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett

Avlånga tabletter, 17,9 mm långa och 8,3 mm i diameter, med homogen gastroresistent orangefärgad dragering.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mesalazin Orion är indicerat för:

- Behandling av akut fas av mild till måttlig ulcerös kolit.
- Underhållsbehandling vid remission av ulcerös kolit.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Under den akuta inflammatoriska fasen och under långtids-underhållsbehandling ska patienten noggrant följa behandlingen fastställd av läkaren för att säkerställa avsedd terapeutisk effekt.

Vuxna

Dosen ska justeras i enlighet med patientens svar. Följande dosering rekommenderas:

- Ulcerös kolit (akut fas): 1,5–4 g mesalazin dagligen, en gång dagligen eller i uppdelade doser. Dosen på 4 g rekommenderas för patienter som inte svarar på lägre doser av mesalazin. Behandlingens effekt bör utvärderas efter 8 veckor.
- Ulcerös kolit (underhållsbehandling): 1,5–3 g mesalazin dagligen, en gång dagligen eller i uppdelade doser. Dosen på 3 g rekommenderas till patienter som inte svarar på lägre doser av mesalazin och för de som kräver högre doser under den akuta fasen.

Äldre

Inga studier på äldre har genomförts. Administrering av Mesalazin Orion hos äldre ska göras med försiktighet och alltid begränsas till patienter med normal njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos mesalazin för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Mesalazin Orion ska inte ges till barn under 5 år.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tas före måltid och ska sväljas hela tillsammans med vätska.

Mesalazin Orion enterotabletter består av en kärna av mesalazin och en inert dragering. Modifierad frisättning av mesalazin är beroende av en intakt dragering. Därför ska tabletterna inte delas, tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd överkänslighet mot salicylsyra och dess derivat.
- Svår nedsättning av lever- eller njurfunktion.
- Hemmoragisk diates.

4.4 Varningar och försiktighet

- Patienter med svårt nedsatt lever- eller njurfunktion. Eftersom mesalazin, också känd som 5-aminosalicylsyra (5-ASA), främst elimineras genom acetylering följt av exkretion via urinen ska patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion noga övervakas. Kontroll av lever- och njurfunktion ska utföras före insättande av behandling och regelbundet under behandlingen. Behandling med Mesalazin Orion ska omedelbart avbrytas vid tecken på försämring av njurfunktionen. Mesalazininducerad nefrotoxicitet ska övervägas om njurfunktion försämras under behandlingen.
- 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.
- Rapporter på förhöjda leverenzymnivåer har förekommit hos patienter som tar mediciner innehållande mesalazin. Leverfunktionen ska utvärderas före och under behandlingen enligt medicinska kriterier. Försiktighet rekommenderas om Mesalazin Orion administreras till patienter med leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).
- Patienter som tidigare upplevt biverkningar vid behandling med sulfasalazin ska hållas under strikt medicinsk övervakning. Behandlingen ska avbrytas omedelbart om akuta symtom på intolerans såsom magkramper, akut magsmärt, feber, svår huvudvärk och hudutslag uppkommer.
- Patienter med lungsjukdomar, särskilt astma, ska övervakas mycket noga under behandlingen.
- Mesalazininducerade hjärtöverkänslighetsreaktioner (myo- och perikardit) har rapporterats i sällsynta fall. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med tillstånd som predisponerar dem för myokardit eller perikardit. I händelse av misstänkt hjärtöverkänslighet ska läkemedel innehållande mesalazin inte återinsättas.
- Allvarlig blod dyskrasi har rapporterats i mycket sällsynta fall efter behandling med mesalazin. Hematologiska undersökningar ska utföras om patienten får oförklarliga blödningar, blåmärken, purpura, anemi, feber eller halsont. Behandling med Mesalazin Orion ska avbrytas om det finns misstanke om blod dyskrasi (se avsnitt 4.3 och 4.5).
- Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med aktivt mag- eller duodenalsår.
- Mesalazin Orion enterotabletter ska inte tas samtidigt med laxativ av laktulos-typ eller liknande, eftersom de sänker pH i avföringen och kan förhindra frisättningen av mesalazin.

- Kontroll av blodprover (differentialräkning; leverfunktionstester såsom ALAT och serumkreatinin) ska utföras före och under behandlingen, enligt behandlande läkares bedömning.
- Allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling.
Mesalazin ska sättas ut vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinnelesioner eller något annat tecken på överkänslighet.
- Mesalazin kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen efter kontakt med natriumhypoklorit-blekmedel (t ex i toaletter rengjorda med natriumhypoklorit som finns i vissa blekmedel).
- Idiopatisk intrakraniell hypertoni
Idiopatisk intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som får mesalazin. Patienter bör varnas för tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertoni, inklusive svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar eller tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertoni uppstår, bör utsättning av mesalazin övervägas.

Detta läkemedel innehåller 49 mg natrium per enterotablett, motsvarande 2,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Maximalt dagligt intag av detta läkemedel motsvarar 20 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Mesalazin Orion anses ha en hög halt av natrium. Detta bör särskilt beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Liksom andra salicylater kan mesalazin:

- minska antikoagulerande aktivitet av antikoagulantia som härrör från kumarin, såsom warfarin
- förstärka den glukossänkande effekten hos sulfonureider
- motverka den urinsyradrivande effekten av probenecid och sulfinpyrazon
- öka risken för toxiska effekter av salicylater vid lägre doser än vanligt när det administreras med furosemid på grund av konkurrens om den renala utsöndringen
- öka risken för njurpåverkan vid samtidig användning av kända nefrotoxiska ämnen såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID:er) och azatioprin
- öka den myelosuppressiva effekten av azatioprin, 6-mercaptopurin eller tioguanin. Försiktighet rekommenderas då patienter behandlas med azatioprin, 6-mercaptopurin eller tioguanin och mesalazin eftersom det kan öka risken för blod dyskrasi. Hematologiska parametrar (särskilt leukocyter och trombocyter) ska mätas regelbundet, särskilt vid initiering av sådan kombinationsbehandling.
- minska den natriuretiska effekten av spironolakton
- fördröja utsöndringen av metotrexat
- Laxermedel av laktulos-typ eller liknande kan förhindra frisättning av mesalazin från enterotabletten, vilket skulle minska dess effekt (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Mesalazin ska inte användas under graviditet och amning såvida inte den potentiella nyttan av behandlingen överväger de möjliga riskerna enligt läkares bedömning. Den underliggande sjukdomen (inflammatorisk tarmsjukdom, IBD) kan i sig öka risken för komplikationer under graviditeten.

Graviditet

Det är känt att mesalazin passerar placentabarriären och dess koncentration i navelsträngsplasma är lägre än koncentrationen i moderns plasma. Metaboliten acetylmisalazin återfinns i samma koncentrationer i navelsträngen och moderns plasma. Djurstudier med peroralt administrerat mesalazin tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Det finns inga adekvata välkontrollerade studier beträffande användning av mesalazin hos gravida kvinnor. Begränsade publicerade humandata på mesalazin visar ingen ökning i den totala frekvensen medfödda missbildningar. Vissa data visar en ökad frekvens av tidig födsel, fosterdöd och låg födelsevikt. Dessa graviditetsutfall kan dock även förknippas med aktiv inflammatorisk tarmsjukdom. Rubbningar i blodbilden (leukopeni, trombocytopeni, anemi) har rapporterats hos nyfödda vars mödrar behandlats med mesalazin.

Ett enskilt fall av njursvikt hos det nyfödda barnet har rapporterats efter långvarig behandling med en hög dos mesalazin (2–4 g peroralt) under graviditet.

Amning

Misalazin passerar över i modersmjölk. Misalazinkoncentrationen är lägre i modersmjölken än i moderns plasma, medan däremot metaboliten acetylmisalazin förekommer i samma eller högre koncentrationer. Inga kontrollerade studier med misalazin vid amning har utförts. Det finns begränsad mängd data tillgänglig om oral användning av misalazin hos ammande kvinnor.

Överkänslighetsreaktioner såsom diarré hos spädbarnet kan inte uteslutas. Om det ammade barnet utvecklar diarré ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat på några effekter av misalazin på fertiliteten hos hanar och honor (se avsnitt 5.3). Det finns inga eller begränsade data på effekten av misalazin på fertiliteten hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts gällande körförmåga eller användning av maskiner. Misalazin Orion anses ha försumbar effekt på dessa förmågor.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna som är listade nedan definieras enligt följande konvention (MedDRA-konventionen): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens enligt MedDRA-konventionen		
	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Förändring i blodstatus (agranulocytos, pancytopeni, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, aplastisk anemi).	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner såsom allergiskt exantem, läkemedelsinducerad feber, lupus	

		erythematosus-syndrom, pankolit.	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel.	Perifer neuropati.	Idiopatisk intrakraniell hypertoni (se avsnitt 4.4)
Hjärtat	Myokardit, perikardit.		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Allergiska lungreaktioner (dyspné, hosta, allergisk alveolit, eosinofil pneumoni, lunginfiltration, pneumonit).	
Magtarmkanalen	Obehag, illamående, buksmärta, diarré, gasbesvär, kräkningar.	Akut pankreatit, försämring av kolit-symtomen.	
Lever och gallvägar		Förändringar i leverfunktionstester (ökade transaminasstegring och kolestatiska parametrar), hepatit, kolestatisk hepatit.	
Hud och subkutan vävnad	Fotosensitivitet*.	Alopeci, erytema multiforme.	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)**.
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, artralgi.	
Njurar och urinvägar		Interstitiell nefrit, renal insufficiens, nefrotiskt syndrom.	Nefrolitiasis.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Oligospermi (reversibel).	

*** Fotosensitivitet**

Allvarligare reaktioner har rapporterats hos patienter med kända hudproblem, såsom atopisk dermatit och atopiskt eksem.

**** Allvarliga hudbiverkningar**, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling (se avsnitt 4.4).

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 via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Mesalazin är ett aminosalicylat och tecken på salicylattoxicitet omfattar tinnitus, svindel, huvudvärk, förvirring, dåsighet, lungödem, uttorkning på grund av svettning, diarré och kräkningar, hypoglykemi, hyperventilering, störd elektrolytbalans och pH i blodet samt hypertermi.

Det finns inget särskilt motgift för mesalazinöverdosering och behandlingen är symtomatisk och stödjande. Konventionell behandling för salicylattoxicitet kan vara gynnsam om en akut överdos inträffat. Hypoglykemi, vätske- och elektrolytobalans ska korrigeras med lämplig behandling. Adekvat njurfunktion ska bibehållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: aminosalicylsyra och liknande medel, ATC-kod: A07EC02

Verkningsmekanism

Fastän den antiinflammatoriska verkningsmekanismen för mesalazin inte är helt klarlagd, beaktas flera möjligheter:

- Hämning av prostaglandinsyntesen (via inhibering av cyklooxygenas) och därmed nedreglering av produktionen av inflammatoriska prostaglandiner.
- Hämning av kemotaktisk leukotriensyntes (via inhibering av lipooxygenas), vilket ger minskad inflammation.
- Hämning av makrofag och neutrofil kemotaxi i inflammerad vävnad.

Senaste data tyder på att mesalazin är en biologisk antioxidant och att dess aktivitet grundas på upptag av fria syreradikaler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av orala doser om 500 mg mesalazin tre gånger dagligen hos patienter med ulcerös kolit är steady-state medelplasmakoncentrationer av mesalazin och Ac-5-ASA (huvudmetabolit) 0,7 µg/ml respektive 1,2 µg/ml. Högst plasmakoncentrationer med formuleringar med fördröjd frisättning uppnås 5 timmar efter administrering. Fördelning (vid den högsta dosen) i urin (44 %) och i faeces (35 %) visar att mesalazin är tillgänglig för lokal och systemisk verkan. Hos fastande friska personer erhöles den högsta plasmakoncentrationen 6 timmar efter administrering, 1,3 µg/ml för mesalazin respektive 2,3 µg/ml för Ac-5-ASA.

Metabolism

Acetylering av mesalazin sker i levern och i tarmväggen, oberoende av acetyleringsstatus. Det verkar som om acetyleringsprocessen är mättningsbar; men vid terapeutiska doser (250–500 mg) är varken högsta plasmakoncentration eller AUC för plasmakoncentration mot tid för mesalazin påvisad med någon avvikelse från linjäritet av dosen vid steady-state.

Eliminering

Efter oral administrering elimineras mesalazin med hög procentandel som Ac-5-ASA, både i urin och i faeces. Faktum är att över 90 % av läkemedlet som återfinns i urin är i metaboliserad form.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Njurtoxicitet har observerats i toxikologiska studier vid upprepad exponering med höga orala doser mesalazin. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Vattenfritt natriumkarbonat
Glycin
Povidon
Mikrokristallin cellulosa
Natriumkroskarmellos
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kalciumstearat

Filmdragering:

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 procent
Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:1)
Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2)
Dibutylsebakat
Talk
Titandioxid (E171)
Makrogol
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Alu/PVC/Alu-blister packade i kartonger innehållande 100 enterotabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Faes Farma, S.A.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)

Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58289

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-09-30

Datum för förnyat godkännande: 2024-08-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-29