

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mesalazin Orion 500 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett av Mesalazin Orion inneholder 500 mg mesalazin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver enterotablett inneholder 2,13 mmol natrium (49 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett

Avlange tabletter med en lengde på 17,9 mm og diameter på 8,3 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 trenger en høyere dose under akutfasen.

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 yngre enn 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 diatese

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 bør stanses umiddelbart dersom det er tegn på nyreskade. Hos pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandlingen, bør mesalazinindusert nefrotoksisitet mistenkes.
- Det er rapportert om 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 bør holdes under nøye medisinsk overvåking. Ved akutte overfølsomhetsreaksjoner, slik 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.
- Kardiale overfølsomhetsreaksjoner induert av mesalazin (myo- og perikarditt) har i sjeldne tilfeller blitt rapportert. Forsiktighet bør utvises ved behandling med mesalazin hos pasienter med tilstander som gjør de mottakelige for myo- eller perikarditt. Hvis det foreligger mistanke om kardial 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) bør 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).
- Idiopatisk intrakraniell hypertensjon (pseudotumor cerebri) er rapportert hos pasienter som får mesalazin. Pasienter bør gjøres oppmerksomme på tegn og symptomer på idiopatisk intrakraniell hypertensjon, inkludert alvorlig eller gjentakende hodepine, synsforstyrrelser og tinnitus. Dersom idiopatisk hypertensjon inntreffer, bør seponering av mesalazin vurderes.

Dette legemidlet inneholder 49 mg natrium per enterotablett. Dette tilsvarer 2,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Den maksimale daglige dosen av dette preparatet 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 (natriumfattig) diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I likhet med andre salisylater, kan mesalazin:

- redusere den blodfortynnende effekten til antikoagulanter av kumarintypen, slik 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 bloddyskasi. 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 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 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 peroralt) 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 Orion 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

Dyrestudier har ikke vist noen effekt av mesalazin på fertilitet hos hann- eller hunndyr (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 anses å ha 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 ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	MedDRA frekvenskonvensjon		
	<i>Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)</i>	<i>Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)</i>	<i>Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)</i>
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.	Idiopatisk intrakraniell hypertensjon (se pkt. 4.4)
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 har blitt 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.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: Aminosalisylsyrepreparater, 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 cyklooksygenasehemmende 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

Etter administrering av perorale doser på 500 mg mesalazin tre ganger daglig hos pasienter med ulcerøs kolitt, var steady state og gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av 5-ASA (hovedmetabolitten) hhv. 0,7 mikrog/ml og 1,2 mikrog/ml. Maksimalt plasmanivå ved forsinket frigjøring ble oppnådd 5 timer etter administrering. Gjenfunnet 5-ASA (ved høyeste dose) i urin (44 %) og feces (35 %) viser at 5-ASA har effekt både lokalt og systemisk. Hos fastende friske individer, var maksimal plasmakonsentrasjon til 5-ASA og Ac-5-ASA hhv. 1,3 mikrog/ml og 2,3 mikrog/ml 6 timer etter administrering.

Biotransformasjon

Acetylering av 5-ASA skjer i leveren og tarmveggen, 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 peroral 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 Hjelpestoffer

Kjerne:

Natriumkarbonat, vannfritt

Glysin

Povidon

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Krysskarmellosenatrium

Silika, kolloidal vannfri

Kalsiumstearat

Drasjering:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) fortynning 30 prosent

Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:1)

Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:2)

Dibutylsebakat

Talkum

Titandioksid (E 171)

Makrogol 6000

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)

OPA/Al/PVC//Al blisterpakning i esker med 100 enterotabletter.

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.

Autonomia Etorbidea, 10

48940 Leioa (Bizkaia)

Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12463

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. oktober 2019

Dato for siste fornyelse: 8. desember 2024

10. OPPDATERINGSDATO

09.06.2025