

7. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mesalazin "Orion", enterotabletter 500 mg**

**0. D.SP.NR.**

31339

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mesalazin "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver enterotablet indeholder 500 mg mesalazin.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på

Hver enterotablet indeholder 2,13 mmol natrium (49 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Enterotablet

Aflange tabletter med en længde på 17,9 mm og en diameter på 8,3 mm, med et homogent gastro-resistent, orangefarvet overtræk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Mesalazin "Orion" er indiceret til:

* Behandling af den akutte fase af mild eller moderat colitis ulcerosa.
* Vedligeholdelsesbehandling af remission af colitis ulcerosa.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Under den akutte inflammatoriske fase og ved langvarig vedligeholdelsesbehandling, skal patienten nøje følge den behandling lægen har bestemt for at sikre den forventede terapeutiske effekt.

*Voksne*

Dosen bør justeres i overensstemmelse med patientens respons. De følgende doser anbefales:

* Colitis ulcerosa (akutte fase): 1,5-4 g mesalazin daglig, en gang daglig eller fordelt på flere doser. Dosen på 4 g anbefales til patienter, som ikke responderer på lavere doser af mesalazin. Virkningen af behandlingen bør evalueres 8 uger efter start.
* Colitis ulcerosa (vedligeholdelse): 1,5-3 g mesalazin daglig, én gang daglig eller fordelt på flere doser. Dosen på 3 g anbefales til patienter, som ikke responderer på lavere doser af mesalazin og for dem som behøver højere doser under den akutte fase.

*Ældre*

Der er ikke udført nogen studier. Administration af Mesalazin "Orion" hos ældre skal udføres med forsigtighed og altid begrænses til patienter med normal nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Mesalazin "Orion"s sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Må ikke administreres til børn under 5 år.

Administration

Oral anvendelse

Tabletten skal tages før et måltid og skal synkes hel med væske.

Mesalazin "Orion" enterotabletter indeholder en kerne, som indeholder mesalazin og et inaktivt overtræk. Modificeret udløsning af mesalazin er afhængig af det inaktive overtræk. Af denne årsag, så må tabletten ikke deles, tykkes eller knuses.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Kendt overfølsomhed over for salicylsyre og dets derivater.
* Alvorlig nedsættelse af lever- og nyrefunktionen.
* Hæmoragisk diatese.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

* Patienter med svær lever- eller nyreinsufficiens. Da mesalazin, også kendt som 5-aminosalicylsyre (5-ASA), hovedsageligt elimineres ved acetylering og efterfølgende urinudskillelse, bør patienter med nedsat leverfunktion eller nyresvigt nøje monitoreres. Det er derfor tilrådeligt at udføre lever- og nyrefunktionstest før behandlingen påbegyndes og under behandlingen. Behandling med Mesalazin "Orion" bør stoppes med det samme, hvis der er påvist forværret nyrefunktion. Hos patienter som udvikler nedsat nyrefunktion under behandling, bør mesalazin-induceret nefrotoksicitet mistænkes.
* Der er rapporteret om tilfælde af nefrolitiasis ved anvendelse af mesalazin, herunder sten med et mesalazin-indhold på 100 %. Det anbefales at sørge for tilstrækkelig væskeindtagelse under behandlingen.
* Leverenzymstigning er observeret hos patienter, der har taget præparater indeholdende mesalazin. Leverfunktionen bør evalueres før og under behandlingen i henhold til medicinske kriterier. Forsigtighed tilrådes hvis Mesalazin "Orion" gives til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).
* Patienter som tidligere har udvist overfølsomhed overfor sulfasalazin følges tæt; Ved akutte symptomer på intolerance som f.eks. mavekramper, akutte mavesmerter, feber, kraftig hovedpine og udslæt, skal behandlingen straks seponeres.
* Patienter med lungesygdom, specielt astma, bør monitoreres meget omhyggeligt under behandlingsforløbet.
* Mesalazin-inducerede overfølsomhedsreaktioner i hjertet (myo- og pericarditis) er sjældent blevet rapporteret. Der udvises forsigtighed hos patienter, der er prædisponerede for myocarditis eller pericarditis, som behandles med mesalazin. Hvis der foreligger mistanke om mesalazin-induceret overfølsomhed i hjertet, må mesalazin-indeholdende produkter ikke administreres igen.
* I sjældne tilfælde er alvorlig bloddyskrasi blevet rapporteret efter behandling med mesalazin. Der bør udføres hæmatologiske prøver, hvis patienten lider af uforklarlige blødninger, blå mærker, purpura, anæmi, feber eller faryngolaryngeale smerter. Behandling med Mesalazin "Orion" bør seponeres ved mistanke om bloddyskrasi (se pkt. 4.3 og 4.5).
* Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen.
* Mesalazin "Orion" enterotabletter bør ikke administreres samtidig med lactuloseindholdende afføringsmiddel eller lignende, da det nedsætter pHen af fæces og kan forhindre udløsningen af det aktive lægemiddelstof.
* Blodprøver (differentialtælling af blod; leverfunktionsprøver såsom ALT og serumkreatinin) bør bestemmes før og under behandling ved den behandlendes læges diskretion.
* Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelreaktionen eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), i forbindelse med mesalazin-behandling. Mesalazin bør seponeres ved de første tegn og symptomer på svære hudreaktioner, f.eks. hududslæt, slimhindelæsioner eller andre tegn på overfølsomhed.
* Mesalazin kan forårsage rød-brun misfarvning af urinen efter kontakt med natriumhypoklorit blegemiddel (fex. i toiletter der er blevet renset med natriumhypoklorit som findes i nogle former af blegemidler).

Dette lægemiddel indeholder 49 mg natrium pr. enterotablet. Dette svarer til 2,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette produkt (4 g) svarer til 20 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Mesalazin ”Orion” anses som høj i natriumindhold. Dette skal specielt tages i betragtning hos dem på en diæt med lavt natriumindhold.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Som med andre salicylater kan mesalazin:

* reducere den antikoagulerende aktivitet af antikoagulantia afledt af cumarin, såsom wafarin
* øge den glucosenedsættende effekt af sulfonylurea
* modvirke den urikosuriske effekt af probenecid og sulfinpyrazon
* udtrykke toksiciteten af salicylater ved lavere doser end normalt når det gives med furosemid på grund af konkurrencen for renal udskillelse
* øge risikoen for renale bivirkninger, når det gives sammen med kendte nefrotoksiske midler, inklusive non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) og azathioprin
* øge den myelosuppressive effekt af azathioprin, 6-mercaptopurin eller thioguanin. Forsigtighed tilrådes patienter som behandles med azathioprin, 6-mercaptopurin eller thioguanin og mesalazin, da det kan øge muligheden bloddyskrasi. De hæmatologiske parametre (især leukocytter og thrombocytter) skal monitoreres regelmæssigt og specielt ved initiering af et sådant kombinationsregime
* nedsætte den natriuretiske effekt af spironolacton
* mesalazin kan forsinke udskillelsen af methotrexat
* lactuloseindholdende afføringsmiddel eller lignende kan forhindre udløsningen af mesalazin fra enterotabletten, hvilket vil reducere dets virkning (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Mesalazin bør ikke anvendes under graviditet og amning, medmindre lægen vurderer, at de forventede fordele ved behandlingen opvejer mulige risici. Den underliggende tilstand (aktiv inflammatorisk tarmsygdom) kan øge risikoen for graviditetens udfald.

Graviditet

Mesalazin passerer placentabarrieren. Mesalazinkoncentrationen i navlestrengens plasma er lavere end i moderens plasma, hvorimod metabolitten acetylmesalazin forekommer i samme koncentration i navlestrengen og i moderens plasma. Dyrestudier med oral mesalazin indikerer ikke direkte eller indirekte skadende virkninger i forhold til graviditet, embryonisk/føtal udvikling, fødslen eller postnatal udvikling.

Der foreligger ikke velkontrollerede studier af mesalazin-brug hos gravide kvinder. Begrænsede publicerede humane data af mesalazin viser ingen stigning i den samlede forekomst af misdannelser hos nyfødte. Nogle data viser en øget hyppighed af præmatur fødsel, dødfødsel og lav fødselsvægt, hvilke dog også er forbundet med aktiv inflammatorisk tarmsygdom.

Der er rapporteret blodsygdomme (leukopeni, thrombocytopeni, anæmi) hos nyfødte, hvor moderen var behandlet med mesalazin.

I et enkelt tilfælde efter langtidsbrug af en høj dosis af mesalazin (2-4 g oralt) under graviditet, er der rapporteret om nyresvigt hos det nyfødte barn.

Amning

Mesalazin udskilles i modermælken. Mesalazinkoncentrationen i modermælk er lavere end i moderens plasma, hvorimod metabolitten acetylmesalazin forekommer i samme eller højere koncentration. Der er ikke udført kontrollerede studier med brug af mesalazin i ammeperioder. Til dato er der kun begrænset erfaring med kvinder, der tog mesalazin oralt i ammeperioden. Hypersensitivitetsreaktioner som diarré hos spædbarnet kan ikke udelukkes. Hvis spædbarnet udvikler diarré, bør amning stoppes.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer ikke, at mesalazin har effekt på fertiliteten hos mænd og kvinder (se pkt. 5.3). Der er ingen eller begrænset data vedrørende effekten af mesalazin på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Det er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Mesalazin "Orion" anses for at have ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningsfrekvenserne i tabellen nedenfor er defineret ud fra følgende konvention (MedDRA-konventionen): Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Systemorganklasse*** | ***Hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen*** | | |
|  | ***Sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000)*** | ***Meget sjælden***  ***(< 1/10.000)*** | ***Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)*** |
| Blod og lymfesystem |  | Ændring i blodbilledet (agranulocytose, pancyto-peni, leukopeni, neutropeni, thrombocytopeni, aplastisk anæmi). |  |
| Immunsystemet |  | Hypersensitivitetsreak-tioner såsom allergisk exanthem, lægemiddelinduceret feber, lupus erythematosus syndrom, pancolitis. |  |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed. | Perifer neuropati. |  |
| Hjerte | Myocarditis, pericarditis. |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Allergisk lungereaktion (dyspnø, hoste, allergisk alveolitis, pulmonal eosinofil, lunge infiltration, pneumonitis). |  |
| Mave-tarm-kanalen | Ubehag og abdominale smerter, diarré, flatulens, kvalme, opkastning. | Akut pancreatitis. Forværring af colitissymptomer. |  |
| Lever og galdeveje |  | Ændring i leverfunk-tionsværdierne (stigning i transaminaser og cholestatiske parametre), hepatitis, cholestatisk hepatitis. |  |
| Hud og subkutane væv | Fotosensibilitet\* | Alopeci.  Erythema multiforme | Lægemiddelreaktionen eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrome (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN)\*\* |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Myalgi, arthralgi. |  |
| Nyrer og urinveje |  | Interstitiel nefritis,  nyreinsufficiens,  nefrotisk syndrom. | nefrolitiasis |
| Det reproduktive system og mammae |  | Oligospermi (reversibel). |  |

\* Lysfølsomhed

Der er indberettet flere svære reaktioner hos patienter med præeksisterende hudlidelser som f.eks. atopisk dermatitis og atopisk eksem.

\*\* Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger, herunder lægemiddelreaktionen eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), i forbindelse med mesalazin-behandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Mesalazin er et aminosalicylat. Tegn på overdosering inkluderer tinnitus, svimmelhed, hovedpine, forvirring, døsighed, pulmonalt ødem, dehydrering som resultat af at svede, diarré og opkast, hypoglykæmi, hyperventilation, forstyrrelse af elektrolytbalancen og blod-pH og hypertermi.

Der findes ingen specifik modgift og behandlingen er symptomatisk og understøttende.

Konventionel behandling for salicylat-forgiftning kan være gavnlig i tilfælde af akut overdosering. Hypoglykæmi, væske- og elektrolytubalance bør korrigeres ved administration af passende behandling. Passende nyrefunktion bør vedligeholdes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Aminosalicylsyre og lignende midler. ATC-kode: A07EC02.

Virkningsmekanisme

Selvom den anti-inflammatoriske mekanisme af 5-ASA er ukendt, findes der flere mulige forklaringer:

* Hæmning af prostaglandinsyntesen (cyclooxygenase-hæmningsvejen), hvilket reducerer den inflammatoriske prostaglandinmængde.
* Hæmning af kemotaktisk leukotriensyntesen (lipooxegynase-hæmningsvejen), som derved reducerer inflammation,
* Hæmning af kemotaksi af makrofager og neutrofiler i hævet væv.

De seneste data tyder på, at 5-ASA er en biologisk antioxidant og dens aktivitet skyldes optagelsen af oxygenfrie radikaler.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter administrationen af orale doser på 500 mg tre gange daglig hos patienter med colitis ulcerosa, er *steady-state*gennemsnitsplasmakoncentrationenaf 5-ASA og Ac-5-ASA (hovedmetabolitter) henholdsvis 0,7 µg/ml og 1,2 µg/ml. Den maksimale plasmakoncentration med formuleringen med forsinket udløsning indtræder 5 timer efter administration. Genindvindingen (ved den højeste dosis) i urin (44 %) og fæces (35 %) viser at 5-ASA er tilgængeligt til lokal og systemisk virkning. Hos raske og fastende forsøgspersoner blev den maksimale plasmakoncentration på 1,3 µg/ml og 2,3 µg/ml ved henholdsvis 5-ASA og Ac-5-ASA opnået 6 timer efter administration.

Biotransformation

Acetyleringen af 5-ASA forekommer både i leveren og tarmvæggen uanset acetylatorstatus. Det lader til, at acetyleringsprocessen kan mættes; hverken den maksimale plasmakoncentration eller areal under kurven af plasmakoncentration mod tid for 5-ASA, viste ingen afvigelser fra linearitet af dosen i *steady-state* ved terapeutiske doser (250-500 mg).

Elimination

Efter oral administration bliver en høj procentdel af 5-ASA udskilt som Ac-5-ASA i både urin og fæces. Over 90 % af lægemidlet som bliver identificeret i urinen, er i metabolitformen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viste ingen specielle farer for mennesker baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Nyretoksicitet har været observeret i toksicitetsundersøgelser med gentagen dosis med høje orale doser af mesalazin. Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kerne:

Natriumcarbonat, vandfrit

Glycin

Povidon

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri

Calciumstearat

Overtræk:

Methacrylsyre-polymer – ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 %

Methacrylsyre-polymer – methylmethacrylat copolymer (1:1)

Methacrylsyre-polymer – methylmethacrylat copolymer (1:2)

Dibutylsebacat

Talcum

Titandioxid (E171)

Macrogol 6000

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Povidon

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC/Alu blister, i karton.

Pakningsstørrelser: 100 enterotabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Faes Farma, S.A.

Máximo Aguirre, 14

48940 - Leioa (Bizkaia)

Spanien

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61716

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. maj 2024