

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mesalazin Orion 1 000 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Mesalazin Orion -enterotabletti sisältää 1 000 mg mesalatsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi enterotabletti sisältää 4,26 mmol natriumia (98 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Pitkänomainen tabletti, jossa on tasakoosteinen, oranssi enteropäällyste. Pituus 22 mm ja halkaisija 11 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mesalazin Orion on tarkoitettu käytettäväksi:

- Lievän tai keskivaikean haavaisen paksusuolitulehduksen akuuttivaiheen hoitoon
- Remissiossa olevan haavaisen paksusuolitulehduksen ylläpitohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Akuutissa tulehdusvaiheessa ja pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa potilaan on tarkoin noudatettava lääkärin määräämiä hoito-ohjeita tavoitellun hoitovaikutuksen saavuttamiseksi.

Aikuiset

Annostusta on muutettava potilaan vasteen mukaisesti. Seuraavaa annostusta suositellaan:

- Haavainen paksusuolitulehdus (akuuttivaihe): 1,5–4 g mesalatsiinia päivittäin, kerran vuorokaudessa tai jaettuna eri annoksiin. 4 g:n annosta suositellaan potilaille, joilla pienemmät mesalatsiiniannokset eivät tuota vastetta. Hoidon vaikutus on arvioitava 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.
- Haavainen paksusuolitulehdus (ylläpitohoito): 1,5–3 g mesalatsiinia päivittäin, kerran vuorokaudessa tai jaettuna eri annoksiin. 3 g:n annosta suositellaan potilaille, joilla pienemmät mesalatsiiniannokset eivät tuota vastetta, ja potilaille, jotka ovat tarvinneet suurempia annoksia akuuttivaiheen aikana.

Annoksen säätämiseen voidaan käyttää 500 mg:n Mesalazin Orion -enterotabletteja.

Iäkkäät

Tutkimuksia ei ole tehty. Mesalazin Orion -valmistetta on annettava iäkkäille varoen, ja sen käyttö on aina rajattava potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali.

Pediatriset potilaat

Mesalazin Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Valmistetta ei saa antaa alle 5-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on otettava ennen ruokailua kokonaisina nesteen kera. Mesalazin Orion enterotabletit koostuvat mesalatsiinia sisältävästä ytimestä ja inertistä päällysteestä. Mesalatsiinin modifioitu vapautuminen riippuu ehjästä pinnoitteesta. Tästä syystä tabletteja ei tule jakaa, pureskella tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Aiempi yliherkkyys salisylihapolle ja sen johdannaisille
- Vaikea maksan ja munuaisten vajaatoiminta
- Verenvuototaipumus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Potilaat, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Koska mesalatsiini, joka tunnetaan myös nimellä 5-aminosalisylihapo (5-ASA), eliminoiduu pääasiassa asetyloitumalla ja sen jälkeen erittymällä virtsaan, joten maksan ja munuaisten vajaatoimintapotilaita on seurattava tarkoin. Maksan ja munuaisten toimintakokeita onkin suositeltavaa tehdä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana. Mesalazin Orion -hoito on lopetettava välittömästi, jos munuaistoiminnan heikentymisestä on näyttöä. Jos potilaalle kehittyy hoidon aikana munuaisten vajaatoiminta, on syytä epäillä mesalatsiinin aiheuttamaa nefrotoksisuutta.
- Nefrolitiaasitapauksia on raportoitu mesalatsiinin käytön yhteydessä koskien myös munuaiskiviä, jotka ovat 100 prosenttisesti mesalatsiinia. On suositeltavaa varmistaa riittävä nesteen saanti hoidon aikana.
- Mesalatsiinivalmisteita käyttävillä potilailla on ilmoitettu maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista. Maksan toiminta on arvioitava ennen hoitoa ja hoidon aikana lääketieteellisten kriteerien mukaisesti. Varovaisuus on suositeltavaa annettaessa Mesalazin Orion -valmistetta maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 4.3).
- Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä sulfasalatsiinille, lääkärin on seurattava häntä tarkoin. Jos potilaalle kehittyy akuutti yliherkkyysreaktio, kuten vatsakrampeja, akuutti vatsakipu, kuume, vaikea päänsärky tai ihottuma, hoito on lopetettava välittömästi.
- Jos potilaalla on jokin keuhkosairaus (etenkin astma), häntä on seurattava hoidon aikana huolellisesti.
- Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu mesalatsiinin aiheuttamia sydämeen kohdistuvia yliherkkyysreaktioita (myokardiittia ja perikardiittia). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa mesalatsiinilla potilaita, joilla on jokin myokardiitille tai perikardiitille altistava tila. Jos sydämeen kohdistuvaa yliherkkyysreaktiota epäillään, mesalatsiinia sisältäviä valmisteita ei saa antaa uudelleen.
- Harvinaisissa tapauksissa mesalatsiinihoidon jälkeen on ilmoitettu vakavia verenkuvan muutoksia. Hematologisia tutkimuksia on tehtävä, jos potilaalla on selittämätöntä verenvuotoa,

mustelmanmuodostusta, purppuraa, anemiaa, kuumetta tai nielun ja kurkunpään kipua. Jos vakavia veren kuvan muutoksia epäillään, Mesalazin Orion -hoito on lopetettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

- Varovaisuus on suositeltavaa hoidettaessa potilaita, joilla on aktiivinen mahahaava tai pohjukaissuolihaava.
- Mesalazin Orion -enterotabletteja ei saa antaa samanaikaisesti laktuloosityyppisten laksatiivien tai vastaavien kanssa, sillä nämä aineet alentavat ulosteiden pH:ta ja voivat estää vaikuttavan aineen vapautumista.
- Ennen hoitoa ja hoidon aikana on tehtävä hoitavan lääkärin harkinnan mukaan verikokeita (verenkuva ja erittelylaskenta, maksan toimintakokeet kuten ALAT ja seerumin kreatiniini).
- Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Mesalatsiinin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vakavien ihoreaktioiden oireita ja löydöksiä, kuten ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 98 mg natriumia per enterotabletti, vastaten 5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Suurin päivittäinen annos tätä lääkevalmistetta (4 g) vastaa 20 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Mesalazine Orion -valmiste sisältää runsaasti natriumia. Tämä pitää ottaa huomioon, erityisesti jos potilasta on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden salisylaattien tavoin mesalatsiini voi:

- vähentää kumariinjohdannaisien antikoagulanttien, kuten varfariinin, antikoagulaatiovaikutusta
- tehostaa sulfonyyliureoiden verensokeria alentavia vaikutuksia
- antagonisoida probenesidin ja sulfiinipyraatsonin urikosuurisia vaikutuksia
- yhteiskäytössä furosemidin kanssa johtaa salisylaattitoksisuuden ilmenemiseen tavallista pienemmillä annoksilla johtuen kilpailevasta interaktiosta munuaisten erittymiskohdissa
- suurentaa munuaishaittojen riskiä, jos samanaikaisesti käytetään tunnettuja nefrotoksisia aineita, kuten tulehduskipulääkkeitä ja atsatiopriiniä
- voimistaa atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin ja tioguaaniinin myelosuppressiivisia vaikutuksia. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaita hoidetaan mesalatsiinin lisäksi atsatiopriinilla, 6-merkaptopuriinilla tai tioguaaniinilla, sillä verenkuvamuutosten riski voi suurentua. Hematologisia parametreja (etenkin leukosyyttejä ja trombosyyttejä) on seurattava säännöllisesti, etenkin tällaisen yhdistelmähoidon alussa.
- heikentää spironolaktonin natriureettista vaikutusta
- hidastaa metotreksaatin erittymistä
- Laktuloosityyppiset laksatiivit tai vastaavat voivat estää mesalatsiinin vapautumista enterotabletista, jolloin mesalatsiinin vaikutus heikkenee (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Mesalatsiinia ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana, ellei lääkäri katso, että hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat. Perussairaus (tulehduksellinen suolistosairaus) voi itsessään suurentaa raskauden lopputulokseen kohdistuvia riskejä.

Raskaus

Mesalatsiinin tiedetään läpäisevän istukan, ja sen pitoisuus napaveren plasmassa on pienempi kuin äidin plasmassa. Sen metaboliittia, asetyylimosalatsiinia, esiintyy napaveren plasmassa ja äidin plasmassa yhtä suurina pitoisuuksina. Suun kautta annetulla mesalatsiinilla tehtyjen eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Mesalatsiinin käytöstä raskauden aikana ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Niukat julkaistut tiedot mesalatsiinin käytöstä ihmisellä eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien kokonaisesiintyvyyden suurenemiseen. Joidenkin tietojen mukaan ennenaikaisuuden, sikiökuoleman ja pienen syntymäpainon esiintymistiheys suurenee. Näillä epäsuotuisilla raskaustuloksilla on kuitenkin yhteys myös aktiiviseen tulehdukselliseen suolistosairauteen.

Verenkuvan muutoksia (leukopenia, trombositopenia, anemia) on ilmoitettu vastasyntyneillä, joiden äitejä on hoidettu mesalatsiinilla.

Yhdessä tapauksessa, jossa suuria mesalatsiiniannoksia (2–4 g suun kautta) käytettiin pitkiä aikoja raskauden aikana, vastasyntyneellä todettiin munuaisten vajaatoimintaa.

Imetys

Mesalatsiini erittyy rintamaitoon. Rintamaidon mesalatsiinipitoisuus on pienempi kuin äidin veren mesalatsiinipitoisuus, kun taas mesalatsiinin metaboliittia, asetyylimosalatsiinia, esiintyy rintamaidossa yhtä suurina tai suurempina pitoisuuksina kuin äidin veressä. Kontrolloituja tutkimuksia mesalatsiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tehty. Suun kautta otettavan mesalatsiinin käytöstä imetyksen aikana on saatavilla vain niukasti tietoa. Yliherkkyysoireiden kuten ripulin mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Jos imetettävälle vastasyntyneelle kehittyy ripulia, imetys tulee lopettaa.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa mesalatsiinilla ei ole todettu vaikutuksia uroksen ja naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Mesalatsiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen on rajallisesti tai ei ollenkaan tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Mesalazin Orion -valmisteella katsotaan olevan mitätön vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan käytännön (MedDRA-käytännön) perusteella: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>MedDRA-luokituksen mukainen esiintymistiheys</i>		
	<i>Harvinainen</i> ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	<i>Hyvin harvinainen</i> ($< 1/10\,000$)	<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</i>
Veri ja imukudos		Verenkuvan muutokset (agranulosytoosi, pansytopenia, leukopenia, neutropenia, trombositopenia, aplastinen anemia)	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet kuten allerginen eksanteema, lääkekuume, lupus erythematosus -	

		oireyhtymä, pankoliitti	
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus	Perifeerinen neuropatia	
Sydän	Myokardiitti, perikardiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Allergiset keuhkoreaktiot (hengenahdistus, yskä, allerginen alveoliitti, eosinofiilinen keuhkokuume, keuhkojen infiltraatiot, pneumoniitti)	
Ruoansulatuselimestö	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus, vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, oksentelu	Akuutti haimatulehdus, paksusuolitulehduksen oireiden paheneminen	
Maksa ja sappi		Maksa-arvojen muutokset (transaminaasiarvojen ja kolestaasiparametrien suureneminen), hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudus	Valoherkkyys*	Hiustenlähtö, <i>erythema multiforme</i>	Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)**
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu ja nivelkipu	
Munuaiset ja virtsatiet		Interstitiaalinfriitti, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä	Nefrolitiaasi
Sukupuolielimet ja rinnat		(Korjautuva) oligospermia	

* Valoherkkyys

Vaikeampia reaktioita on ilmoitettu potilailla, joilla on ennestään jokin ihosairaus, kuten atooppinen ihottuma tai atooppinen ekseema.

** Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.4).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mesalatsiini on aminosalisylaatti. Salisyalaattitoksisuuden löydöksiin kuuluvat tinnitus, kiertoaiheutus, päänsärky, sekavuus, uneliaisuus, keuhkoedeema, nestehukka (hikoilun, ripulin tai oksentelun seurauksena), hypoglykemia, hyperventilaatio, elektrolyyttitasapainon ja veren pH:n häiriöt sekä hypertermia.

Mesalatsiiniyliannostukseen ei ole erityistä antidootia. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Salisyalaattitoksisuuden tavanomainen hoito voi olla hyödyllistä akuutissa yliannostuksessa. Hypoglykemia sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt on korjattava asianmukaisella hoidolla. Riittävää munuaistoimintaa on ylläpidettävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, aminosalisyylihappo ja sitä muistuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: A07EC02

Vaikutusmekanismi

5-ASAn tulehdusta lievittävää vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta mahdollisuuksia on useita:

- Prostaglandiinisynteesin (syklo-oksigenaasireitin) esto, joka vähentää inflammatoristen prostaglandiinien vapautumista
- Kemotaktisten leukotrieenien synteesin (lipo-oksigenaasireitin) esto, joka lievittää tulehdusta
- Makrofagien ja neutrofiilien kemotaksiksen esto turvonneessa kudoksessa.

Viimeisimmät tiedot viittaavat siihen, että 5-ASA on biologinen antioksidantti ja sen vaikutus perustuu vapaiden happiradikaalien sieppaamiseen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Viivästetysti lääkeainetta vapauttavilla lääkeumuodoilla maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan terveillä henkilöillä paasto-olosuhteissa noin 6 tunnin kuluttua lääkevalmisteen ottamisesta, jolloin 5-ASA:n huippupitoisuus plasmassa on 1,98 mikrog/ml.

Biotransformaatio

5-ASA asetyloituu maksassa ja paksusuolen seinämässä riippumatta henkilön asetyloijastatuksesta. Vaikuttaa siltä, että asetylaatioprosessi on saturoituva. Hoitoannoksilla (250–500 mg) 5-ASA:n huippupitoisuus plasmassa tai AUC-arvo (plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävä ala) eivät kuitenkaan poikenneet annoslineaarisuudesta vakaassa tilassa.

Eliminaatio

Suuri prosentiosuus suun kautta otetusta 5-ASA:sta poistuu virtsaan ja ulosteisiin Ac-5-ASA:n muodossa. Itse asiassa yli 90 % virtsasta havaitusta lääkkeestä on metaboliittimuodossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin suuria suun kautta annettuja mesalatsiiniannoksia, on havaittu munuaistoksisuutta. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Natriumkarbonaatti, vedetön
Glysiini
Povidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Kalsiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) dispersio 30 prosenttia
Metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:1)
Metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)
Dibutyylisebasaatti
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Povidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/PVDC/alumiinilämpäinopakkaukset kotelossa, joka sisältää 60 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37572

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.3.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mesalazin Orion 1 000 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett Mesalazin Orion innehåller 1 000 mg mesalazin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje enterotablett innehåller 4,26 mmol natrium (98 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Avlånga tabletter, 22 mm långa och 11 mm i diameter, med homogen gastroresistent orange färgad 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 administreringsätt

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.

Mesalazin Orion 500 mg enterotabletter kan användas för att justera dosen.

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.

Pediatrik 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 gastroresistenta tabletter 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 mesalazinnehåll 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 magkramp, akut magsmärta, 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 iakttas 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 bloddyskrasi 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 bloddyskrasi (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 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.

Detta läkemedel innehåller 98 mg natrium per enterotablett, motsvarande 5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Maximalt dagligt intag av detta läkemedel (4 gram) motsvarar 20 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Mesalazin Orion anses ha en hög halt natrium. Detta bör 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 sulfapyrazon
- 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 födelse, 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

Mesalazin passerar över i modersmjölk. Mesalazinkoncentrationen är lägre i modersmjölken än i moderns plasma, medan däremot metaboliten acetylmisalazin förekommer i samma eller högre koncentrationer. Inga kontrollerade studier med mesalazin vid amning har utförts. Det finns begränsad mängd data tillgänglig om oral användning av mesalazin 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 mesalazine på fertiliteten hos hanar och honor (se avsnitt 5.3). Det finns inga eller begränsade data på effekten av mesalazine 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. Mesalazin 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).

<i>Organsystemklass</i>	<i>Frekvens enligt MedDRA-konventionen</i>		
	<i>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</i>	<i>Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)</i>	<i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</i>
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	
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	Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)**
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, artralgi	
Njuror 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 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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 elektrolytbalans ska korrigeras med lämplig behandling. Adekvat njurfunktion ska bibehållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel, 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

Hos fastande friska personer erhöles den högsta plasmakoncentrationen 6 timmar efter administrering av en formulering med fördröjd frisättning, med en maximal plasmakoncentration av 5-ASA på 1,98 µg/ml.

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

PVC/PVDC-Aluminium-blister packade i kartonger innehållande 60 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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.
Máximo Aguirre, 14
48940 Leioa (Bizkaia)
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37572

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.3.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.2.2022