

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mesalazin Orion 1 g peräpuikot

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi peräpuikko sisältää 1 g mesalatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Peräpuikko

Sukkulamainen, harmaanvalkea tai hieman violetinpunertava peräpuikko.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Mesalazin Orion on tarkoitettu käytettäväksi seuraaviin tarkoituksiin distaalisen haavaisen koliitin (proktiitin ja proktosigmoidiitin) hoidossa:

- lievien tai keskivaikeiden akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon
- remission ylläpitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annosta muutetaan yksilöllisesti lääkärin arvion mukaan potilaan tilanteen ja taudin piirteiden mukaisesti.

Suositusannos aikuisille on:

- Lievien tai keskivaikeiden akuuttien pahenemisvaiheiden hoito: yksi peräpuikko kerran vuorokaudessa (1 g).
- Remission ylläpito: yksi peräpuikko kerran vuorokaudessa (1 g). Pienempää tehokasta annosta voidaan harkita (tällöin on käytettävä 500 mg:n peräpuikkoja).

##### Pediatriset potilaat

Mesalazin Orion -valmisteen käyttöä alle 6-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat. Mesalazin Orion -valmisteen käytöstä 6–18-vuotiaiden lasten hoidossa on niukasti tietoa. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

##### Antotapa

Halutun vaikutuksen saavuttamiseksi Mesalazin Orion -valmistetta on käytettävä säännöllisesti ja johdonmukaisesti. Tämä koskee sekä akuuttivaihetta että ylläpitovaiheen pitkäaikaishoitoa.

On suositeltavaa tyhjentää suoli ennen peräpuikon asettamista.

Peräpuikko asetetaan suoleen, kun potilas makaa vasemmalla kyljellään. On suositeltavaa, että potilas pysyy tässä asennossa noin 1 tunnin ajan.

Peräpuikot asetetaan syväälle peräsuoleen ja niiden annetaan olla peräsuoleessa 1–3 tunnin ajan. Tämä parantaa niiden tehoa.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (mesalatsiinille), salisylaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea munuaisten vajaatoiminta ja vaikea maksan vajaatoiminta
- verenvuototaipumus.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Mesalazin Orion -hoito on toteutettava lääkärin valvonnassa.

Verikokeita (täydellinen verenk kuva, maksa-arvot kuten transaminaasiarvot, kreatiniini) ja virtsakokeita on tehtävä 2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja 4 viikon välein 3 kuukauden ajan. Jos löydökset ovat normaalit, kontrollitutkimuksia tulee tehdä 3 kuukauden välein. Jos uusia oireita ilmenee, tutkimukset on tehtävä heti.

Potilaita, joilla on munuaisten ja/tai maksan toiminnan häiriö, on seurattava huolellisesti. Jos munuaistoiminta huononee hoidon aikana, on harkittava mesalatsiinin aiheuttaman munuaistoksisuuden mahdollisuutta.

Mesalatsiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaiskivitapauksia, mm. 100-prosenttisesti mesalatsiinia sisältäviä kiviä. On suositeltavaa varmistaa riittävä nesteen saanti hoidon aikana.

Jos potilaalla on hengitystiesairaus, etenkin astma, lääkärin toteuttama tiivis seuranta on suositeltavaa mesalatsiinihoidon aikana.

Jos potilaalla on anamneesissa yliherkkyyttä sulfasalatsiinille, Mesalazin Orion -hoito on toteutettava lääkärin tiiviissä valvonnassa. Jos kehittyä akuutteja siedettävyyso ongelmien merkkejä kuten spasmeja, akuuttia vatsakipua, kuumetta, päänsärkyä ja vaikeaa ihottumaa, hoito on lopetettava välittömästi.

Mesalatsiinin aiheuttamia sydämeen kohdistuvia yliherkkyysreaktioita (myokardiittia ja perikardiittia) on ilmoitettu harvoin.

Mesalatsiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvinaisina tapauksina vakavia verenkuvan muutoksia. Samanaikainen mesalatsiinihoito voi suurentaa verenkuvan muutosten riskiä, jos potilas saa atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia. Hoito on lopetettava, jos näitä haittavaikutuksia epäillään tai ne varmistuvat.

Varovaisuus on suositeltavaa hoidettaessa potilaita, joilla on aktiivinen mahahaava tai pohjukaissuolihaava.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Munuaistoksisten lääkkeiden kuten tulehduskipulääkkeiden tai atsatiopriinin samanaikainen käyttö voi suurentaa munuaistoksisuuden riskiä.

Mesalatsiini saattaa voimistaa atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin ja tioguaaniinin myelosuppressiivisia vaikutuksia.

Mesalatsiini saattaa heikentää varfariinin vaikutusta.

## 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, trombosytopenia, 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 valmisteen käytöstä imetyksen aikana on toistaiseksi saatavilla vain niukasti tietoa. Yliherkkyysoireiden kuten ripulin mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Jos imetettävälle vastasyntyneelle kehittyy ripulia, imetys tulee lopettaa.

### Hedelmällisyys

Mesalatsiinia koskevissa eläintutkimuksissa ei ole todettu vaikutuksia uroksen eikä naaraan hedelmällisyyteen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

## 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).

Elinjärjestelmäluokka	MedDRA-esiintymistiheysluokka	
	Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )	Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon
Veri ja imukudos		Verenkuvan muutokset (agranulosytoosi, pansytopenia, leukopenia, neutropenia, trombo- sytopenia, 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 infiltraatio, pneumoniitti)
Ruoansulatuselimistö	Huonovointisuus ja vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu	Akuutti haimatulehdus, koliittioireiden paheneminen
Maksa ja sappi		Maksa-arvojen muutokset (transaminaasiarvojen ja kolestaasiparametrien suureneminen), hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	Valoherkkyys*	Hiustenlähtö, erythema multiforme ja Stevens–Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu ja nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet**		Interstitiaalinfriitti, munuaisten vajaatoiminta, nefrootinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat		(Korjautuva) oligospermia

\* Valoherkkyys: Vaikeampia reaktioita on ilmoitettu potilailla, joilla on ennestään jokin ihosairaus, esimerkiksi atooppinen ihottuma tai atooppinen ekseema.

\*\* Esiintymistiheys tuntematon: munuaiskivet (lisätiedot, ks. kohta 4.4).

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www.sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostukseen liittyviä toksisuustapauksia ei ole ilmoitettu.

Normaalioloissa mesalatsiinin imeytyminen paksusuolesta on rajallista.

Spesifistä vastalääkettä ei ole, joten mahdollisen yliannostuksen hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolistotulehdusten lääkkeet, Aminosalisyylihappo ja sitä muistuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: A07EC02.

### Vaikutusmekanismi

Mesalazin Orion sisältää mesalatsiinia eli 5-aminosalisyylihappoa, jonka anti-inflammatorisen vaikutuksen mekanismia ei ole vielä selvitetty täysin. Mesalatsiinin on osoitettu estävän LTB<sub>4</sub>:n stimuloimaa suoliston makrofagien migraatiota, joten se voi lievittää suolen tulehdusta vähentämällä makrofagien hakeutumista tulehtuneille alueille. Proinflammatoristen leukotrieenien (LTB<sub>4</sub>:n ja 5-HETE:n) muodostus suolen seinämän makrofageissa estyy. Mesalatsiinin on todettu aktivoivan PPAR- $\gamma$ -reseptoreja, jotka neutraloivat suolen tulehduksellisten reaktioiden aktivoitumista tumassa.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimusolosuhteissa mesalatsiini esti syklo-oksigenaasia ja siten tromboksaani B<sub>2</sub>:n ja prostaglandiini E<sub>2</sub>:n vapautumista, mutta tämän vaikutuksen kliininen merkitys on edelleen epäselvä. Mesalatsiini estää verihutaleita aktivoivan tekijän (PAF) muodostusta. Mesalatsiinilla on myös antioksidanttivaikutus; sen on osoitettu vähentävän reaktiivisten happiyhdisteiden muodostusta ja sieppaavan vapaita radikaaleja.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli aktiivinen distaalinen haavainen koliitti (proktiitti/proktosigmoidiitti), mesalatsiininhoito 500 mg:n ja 1 g:n peräpuikoilla eri annostuksina (kerran, kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa) johti tehokkaasti kliiniseen, endoskooppiseen ja histologiseen remission. Pitkäaikaishoito mesalatsiiniperäpuikoilla oli tehokasta ja turvallista, kun sitä käytettiin remission ylläpitoon distaalista haavaista koliittia sairastavilla potilailla.

### Pediatriset potilaat:

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla 49:llä pediatrisella potilaalla (ikä 5–17 v) oli lievä tai keskivaikea haavainen proktiitti, 500 mg:n mesalatsiiniperäpuikkojen käyttö kerran vuorokaudessa pienensi merkitsevästi taudin aktiivisuusindeksiä 3 ja 6 viikon kohdalla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Farmakokinetiikka ja paikallinen hyötyosuus: Mesalatsiinin terapeuttinen vaikutus edellyttää lääkkeen paikallista kontaktia suolen tulehtuneeseen limakalvoon.

Mesalazin Orion -peräpuikot on suunniteltu vapauttamaan suuria pitoisuuksia mesalatsiinia suolen distaaliosaan niin, että systeeminen imeytyminen on vähäistä.

Peräpuikkojen vaikutus kohdistuu peräsuoleen.

Imeytyminen: Peräsuoleen annon jälkeen lääkkeen imeytyminen on vähäistä, mutta se riippuu annoksesta, lääke muodosta ja lääkkeen dispergoitumisen määrästä. Kun terveiden vapaaehtoisten virtsaan erittynyt lääkemäärä analysoitiin vakaassa tilassa 2 g:n vuorokausiannosta (1 g x 2) käytettäessä, todettiin, että peräpuikkojen käytön jälkeen noin 10 % annoksesta imeytyy.

Jakautuminen: Noin 50 % mesalatsiinista ja noin 80 % asetyylimosalatsiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio: Mesalatsiini metaboloituu presysteemisesti suolen limakalvolla ja systeemisesti maksassa N-asetyylimosalatsiiniksi (asetyylimosalatsiiniksi).

Myös paksusuolen bakteerit asetyloivat sitä. Asetylaatio ei nähtävästi riipu potilaan asetylaatiofenotyypistä.

Asetyylimosalatsiinin arvellaan olevan kliinisesti inaktiivista, mutta tätä ei ole vielä varmistettu.

Eliminaatio: Mesalatsiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 40 minuuttia ja asetyylimosalatsiinin 70 minuuttia.

Molemmat aineet erittyvät virtsaan ja ulosteeseen.  
Virtsan kautta erittyä lähinnä asetyylimosalatsiinia.

Potilaiden ominaispiirteet:

Maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla 5-ASA:n eliminaatio hidastuu (puhdistuma pienenee), jolloin mesalatsiinipitoisuus suurenee. Tämä voi suurentaa munuaistoksisuuden riskiä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kaikilla tutkituilla lajeilla on todettu munuaisiin kohdistuvaa toksisuutta. Rotalla ja apinalla NOAEL-tason (No Observed Adverse Effect Level) annostukset ja plasman lääkepitoisuudet ylittävät ihmisen vastaavat arvot 2–7,2-kertaisesti.

Eläimillä ei ole todettu merkittävää ruoansulatuskanavaan, maksaan eikä hematopoieesiin kohdistuvaa toksisuutta.

*In vitro* -testeissä ja *in vivo* -tutkimuksissa ei havaittu mutageenisuutta. Tuumorigeenisuutta koskevilla rottatutkimuksissa ei havaittu näyttöä siitä, että lääkeaineeseen liittyisi kasvainten ilmaantuvuuden suurenemista.

Suun kautta annetulla mesalatsiinilla tehtyjen eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen, raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kovarasva

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Peräpuikot on pakattu PVC/PE-liuskoihin.

Yhdessä pakkauksessa on 12, 24, 30 tai 100 peräpuikkoa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

FAES FARMA, S.A.  
Máximo Aguirre, 14  
48940 Leioa (Bizkaia)  
Espanja

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36636

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.2.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mesalazin Orion 1 g suppositorier

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje suppositorium innehåller 1 g mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Suppositorium

Torpedformat gråvitt till lätt violett-rödaktigt suppositorium.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Mesalazin Orion är indicerat vid distal ulcerös kolit (proktit och proktosigmoidit) för:

- behandling av lindriga eller måttliga akuta exacerbationer
- underhållsbehandling vid remission.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Dosen ska justeras individuellt enligt läkarens kriterier, beroende av patientens tillstånd och sjukdom.

Rekommenderad dos för vuxna är:

- Behandling av lindriga till måttliga akuta exacerbationer: ett suppositorium en gång dagligen (1 g).
- Underhållsbehandling vid remission: ett suppositorium en gång dagligen (1 g). En lägre effektiv dos kan övervägas (i detta fall ska 500 mg suppositorier användas).

##### Pediatrisk population

Mesalazin Orion rekommenderas inte för användning hos barn under 6 år på grund av att det saknas säkerhets- och effektdata. Det finns begränsat med information från användning hos barn mellan 6 och 18 år. Tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 5.1 men inga dosrekommendationer kan ges.

##### Administreringsätt

För att uppnå avsedd effekt ska Mesalazin Orion användas regelbundet och konsekvent, antingen under den akuta fasen eller vid långtidsbehandling i underhållsfasen.

Det rekommenderas att tömma tarmen före administrering av suppositoriet.

Suppositorier ska föras in medan patienten ligger på vänster sida, och det rekommenderas att patienten ligger kvar i den positionen i ungefär en timme.

Suppositorier ska föras djupt in i anus och ska hållas kvar i rektum i 1–3 timmar för att öka effekten.



### **4.3 Kontraindikationer**

- överkänslighet mot den aktiva substansen (mesalazin), salicylater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- gravt nedsatt njurfunktion eller gravt nedsatt leverfunktion
- hemmoragisk diates.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling med Mesalazin Orion ska utföras under medicinsk övervakning.

Kontroll av blodprover (fullständig blodstatus, leverfunktionstester såsom transaminaser, kreatinin) och urinprover ska utföras två veckor efter påbörjad behandling och med 4 veckors intervall i 3 månader. Om proverna är normala ska uppföljningsprover tas var 3:e månad. Om ytterligare symtom uppkommer ska prover tas omgående.

Patienter med nedsatt njurfunktion och/eller nedsatt leverfunktion ska övervakas noga. Om njurfunktionen försämras under behandling bör mesalazin-inducerad nefrotoxicitet misstänkas.

Fall av nefrolitiasis har rapporterats vid användning av mesalazin, inklusive stenar med ett mesalazinnehåll på 100 %. Det rekommenderas att se till att tillräcklig mängd vätska intas under behandlingen.

Patienter med lungsjukdom, speciellt astma, bör övervakas mycket noga under behandling med mesalazin.

Hos patienter som tidigare varit överkänsliga mot sulfasalazin bör behandling med Mesalazin Orion ske under noggrann medicinsk övervakning. Behandlingen ska omedelbart avbrytas om akuta symtom på intolerans såsom kramper, akut buksmärta, feber, huvudvärk och svåra hudutslag uppkommer.

Mesalazin-inducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myokardit och perikardit) har i sällsynta fall rapporterats.

Allvarlig bloddyskrasi har rapporterats i mycket sällsynta fall vid behandling med mesalazin. Samtidig behandling med mesalazin kan öka risken för bloddyskrasi hos patienter som behandlas med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Behandlingen ska avbrytas om det finns misstanke eller bevis på förekomst av dessa biverkningar.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med aktivt mag- eller duodenalsår.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel såsom icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID:er) och azatioprin kan öka risken för njurtoxicitet.

Mesalazin kan öka den myelosuppressiva effekten av azatioprin, 6-merkaptopurin och tioguanin.

Mesalazin kan minska effekten av warfarin.

### **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 läkarens bedömning. Den underliggande sjukdomen (inflammatorisk tarmsjukdom, IBD) kan i sig öka risken för komplikationer under graviditeten.

### Graviditet

Det är känt att mesalazin passerar placentabariären 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

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. Erfarenheten efter peroral administrering hos ammande kvinnor är hittills endast begränsad. Överkänslighetsreaktioner såsom diarré hos spädbarnet kan inte uteslutas. Om det ammade barnet utvecklar diarré ska amningen avbrytas.

### Fertilitet

Data från djurstudier med mesalazin visar inga effekter på fertiliteten hos män eller kvinnor.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats.

## **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).

Organsystem	Frekvens enligt MedDRA-konventionen	
	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens
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, buksmärta, diarré, flatulens, illamående, kräkningar	Akut pankreatit, förvärrade kolitsymtom
Lever och gallvägar		Förändringar i leverfunktionstester (ökade transaminasstegring och kolestatiska parametrar), hepatit, kolestatisk hepatit
Hud och subkutan vävnad	Fotosensitivitet*	Alopeci, erytema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar**		Interstitiell nefrit, renal insufficiens, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Oligospermi (reversibel)

\*Fotosensitivitet: Mer allvarliga reaktioner rapporteras hos patienter med befintliga hudsjukdomar såsom atopisk dermatit och atopiskt eksem.

\*\*Ingen känd frekvens: nefrolitiasis (se avsnitt 4.4 för ytterligare information).

### 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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga fall av toxicitet vid överdosering har rapporterats.

Under normala omständigheter är absorptionen från kolon begränsad.

Eftersom det inte finns någon specifik antidot ska behandlingen vara symptomatisk och stödjande.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer. Aminosalicylsyra och liknande medel. ATC-kod: A07EC02.

#### Verkningsmekanism

Mesalazin Orion innehåller mesalazin, också känd som 5-aminosalicylsyra, som har en antiinflammatorisk effekt via en mekanism som ännu inte är helt klarlagd. Mesalazin har visat sig kunna hämma LTB<sub>4</sub>-stimulerad migration av intestinala makrofager och därmed minska intestinal inflammation genom att begränsa migrationen av makrofager till inflammerade områden.

Produktionen av proinflammatoriska leukotriener (LTB<sub>4</sub> och 5-HETE) i tarmväggens makrofager hämmas. Det har visats att mesalazin aktiverar PPAR- $\gamma$ -receptorer som neutraliserar nukleär aktivering av tarmens inflammatoriska respons.

#### Farmakodynamisk effekt

I laboratorieförsök har mesalazin hämrat cyklooxygenas och därmed också frisättningen av tromboxan B<sub>2</sub> och prostaglandin E<sub>2</sub> men den kliniska relevansen av denna effekt är ej klarlagd. Mesalazin hämrat bildningen av trombocytaktiverande faktor (PAF). Mesalazin är också en antioxidant, det har visat sig minska bildningen av reaktiva syreprodukter och fånga upp fria radikaler.

I kliniska studier på patienter med aktiv distal ulcerös kolit (proktit/proktosigmoidit) var behandling med mesalazin 500 mg och 1 g suppositorier i olika dosregimer (en gång dagligen/två gånger dagligen/tre gånger dagligen) effektiv för att inducera klinisk, endoskopisk och histologisk remission av sjukdomen. Långtidsbehandling med mesalazin suppositorier var effektiv och säker för att bibehålla remission hos patienter med distal ulcerös kolit.

#### Pediatrik population:

I en klinisk studie med 49 pediatrika patienter (5–17 år) med mild till måttlig ulcerös proktit gav behandling med mesalazin 500 mg suppositorier en gång dagligen signifikant minskning av sjukdomsaktivitetsindex efter 3 och 6 veckor.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen

Farmakokinetik och lokal tillgänglighet: Den terapeutiska aktiviteten av mesalazin beror på den lokala kontakten mellan läkemedlet och det påverkade området i tarmslemhinnan.

Mesalazin Orion suppositorier är utformade för att åstadkomma hög koncentration av mesalazin i de distala delarna av tarmkanalen med en låg systemisk absorption.

Suppositorierna är verksamma i rektum.

Absorption: Absorptionen efter rektal administrering är låg, men beror av dosen, formuleringen och omfattningen av spridningen. Baserat på kvantiteter som återfanns i urinen från friska försökspersoner vid jämviktstillstånd, bedömdes att ungefär 10 % av dosen absorberas efter administrering av en daglig dos på 2 g suppositorier (1 g x 2).

Distribution: Plasmaproteinbindningen är ungefär 50 % för mesalazin och ungefär 80 % för acetylmisalazin.

Metabolism: Mesalazin metaboliseras både presystemiskt av tarmslemhinnan och systemiskt i levern till N-acetylmisalazin (acetylmisalazin). Kolonbakterier bidrar också till viss acetylering. Acetylering tycks vara oberoende av patientens fenotyp för acetylering.

Acetylmisalazin antas vara kliniskt inaktivt men detta återstår att bekräfta.

Eliminering: Plasmahalveringstiden är ungefär 40 minuter för mesalazin och 70 minuter för acetylmisalazin.

Båda substanserna utsöndras via urin och faeces.

Det som utsöndras via urin består huvudsakligen av acetylmisalazin.

#### Patientfaktorer:

Hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion minskar eliminationshastigheten (clearance) för 5-ASA och detta leder till en ökad koncentration av mesalazin, som i sin tur kan innebära en ökad risk för nefrotoxiska biverkningar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Nefrotoxiska effekter har visats i alla undersökta arter. I råtta och apa doser och plasmakoncentrationer vid ”No Observed Adverse Effect Levels” (NOAELs) överskred dem som används hos människor med en faktor 2–7,2. Ingen signifikant toxicitet avseende magtarmkanalen, lever eller hematopoetiska systemet har observerats hos djur.

Testsystem *in vitro* och studier *in vivo* visade inga tecken på mutagena effekter. Studier avseende den tumörframkallande potentialen i råtta visade inga tecken på någon substansrelaterad ökning av tumörincidensen.

Djurstudier med mesalazin administrerat oralt indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende fertilitet, graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Härdfett

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Suppositorierna är förpackade i en blisterremsa av PVC/PE.

Varje förpackning innehåller 12, 24, 30 eller 100 suppositorier.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

FAES FARMA, S.A.  
Máximo Aguirre, 14  
48940 Leioa (Bizkaia)  
Spanien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36636

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.2.2020