



12. august 2025

PRODUKTRESUMÉ

for

Mesalazin "Orion", suppositorier 1 g

0. D.SP.NR.
31339

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Mesalazin "Orion"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hvert suppositorie indeholder 1 g (1.000 mg) mesalazin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Suppositorier

Torpedo-formet suppositorie med gråhvid til let violetrødlig farve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Mesalazin "Orion" er indiceret til distal colitis ulcerosa (proctitis og proctosigmoiditis) i:

- Behandling af den akutte fase af mild eller moderat eksacerbation,
- Vedligeholdelsesbehandling af remission.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Individuel dosisjustering bør foretages af lægen, afhængigt af patientens karakteristika og sygdom.

Den anbefalede dosering til voksne er:

- Behandling af den akutte fase af mild eller moderat eksacerbation: 1 suppositorie dagligt (1.000 mg).

- Vedligeholdelsesbehandling af remission: 1 suppositorie dagligt (1.000 mg). En lavere effektiv dosis bør overvejes (i dette tilfælde bør suppositorier på 500 mg anvendes).

Pædiatrisk population

Mesalazin "Orion" bør ikke anvendes til børn under 6 år, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt. Information om brugen af Mesalazin "Orion" i børn og unge mellem 6 og 18 år er begrænset. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Behandling med Mesalazin "Orion" skal administreres regelmæssigt og konsekvent, enten under den akutte fase eller under langvarig vedligeholdelsesbehandling, for at opnå den forventede terapeutiske effekt.

Defækation anbefales umiddelbart før administration af suppositorierne.

Suppositorier bør indføres, mens patienten ligger på sin venstre side, og det anbefales, at patienten forbliver i denne position i ca. 1 time.

Suppositorier indføres så dybt som muligt i endetarmen og bør holdes i tarmen i 1-3 timer for at øge effekten.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof (mesalazin), salicylater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsættelse af lever- og nyrefunktionen.
- Hæmoragisk diatese.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med Mesalazin "Orion" bør foregå under medicinsk overvågning.

Blodprøver (differential blodtælling, leverfunktionsparametre såsom transaminaser, kreatinin) og urintests bør foretages 14 dage efter behandlingens begyndelse og derefter i 4-ugers intervaller i 3 måneder. Er resultaterne af prøverne normale, foretages kontrolundersøgelser hver 3. måned. Hvis yderligere symptomer opstår, skal kontrolundersøgelserne straks foretages.

Patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion bør monitoreres nøje. Såfremt nyrefunktionen forringes under behandlingen, bør mesalazin-fremkaldt nyretoksicitet overvejes.

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.

Patienter med lungesygdomme, især astma, bør nøje monitoreres under behandlingsforløbet med mesalazin.

Patienter, der tidligere har oplevet overfølsomhedsreaktioner med sulfasalazin-præparater, bør nøje overvåges, når behandlingen med Mesalazin "Orion" påbegyndes. Ved akutte

symptomer på intolerance såsom mavekramper, akut abdominal smerte, feber, hovedpine og alvorligt udslæt, bør behandlingen straks seponeres.

Mesalazin-inducerede hypersensitivitetsreaktioner af hjertet (myo- og pericarditis) er rapporteret i sjældne tilfælde.

Alvorlig bloddyskrasi er i meget sjældne tilfælde rapporteret. Samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin kan øge risikoen for bloddyskrasi. Hvis disse bivirkninger forekommer, eller der er mistanke herom, bør behandlingen seponeres.

Forsigtighed bør udvises ved anvendelse til patienter med aktivt mavesår eller sår på tolvfingertarmen.

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 (f.eks. i toiletter der er blevet rensset med natriumhypoklorit som findes i nogle former af blegemidler).

Idiopatisk intrakraniell hypertension

Idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) er blevet rapporteret hos patienter, der får mesalazin. Patienterne bør advares for tegn og symptomer på idiopatisk intrakraniell hypertension, herunder svær eller tilbagevendende hovedpine, synsforstyrrelser eller tinnitus. Hvis der opstår idiopatisk intrakraniell hypertension, bør seponering af mesalazin overvejes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig anvendelse af nefrotoksiske midler såsom non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) og azathioprin kan øge risikoen for renal toksicitet.

Mesalazin kan øge den myelosuppressive effekt af azathioprin, 6-mercaptopurin og thioguanin.

Mesalazin kan reducere effekten af warfarin.

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 acetylmisalazin 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 (leucopeni, 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 acetylmisalazin 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

Data fra dyr med mesalazin viser ingen påvirkning af mandligmænds og kvindelig fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Påvirkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner er ikke undersøgt.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsfrekvenserne i tabellen nedenfor er defineret ud fra følgende konvention (MedDRA-konventionen): Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ 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 ($\geq 1/10.000$ 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, pancytopeni, leukopeni, neutropeni, thrombocytopeni, aplastisk anæmi).	
Immunsystemet		Hypersensitivitetsreaktioner såsom allergisk exanthem, lægemiddelinduceret feber, lupus erythematosus syndrom, pancolitis.	

Nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed.	Perifer neuropati.	Idiopatisk intrakraniel hypertension (se pkt. 4.4)
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 leverfunktionsværdierne (stigning i transaminaser og cholestatiske parametre), hepatitis, cholestatisk hepatitis.	
Hud og subkutane væv	Fotosensibilitet*	Alopeci. Erythema multiforme	Lægemiddelreaktionen eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN)**
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi, arthralgi.	
Nyrer og urinveje		Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens, nefrotisk syndrom.	Nephrolithiasis
Det reproduktive system og mammae		Oligospermi (reversibel).	

*Fotosensibilitet

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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1

4.9 Overdosering

Ingen tilfælde af toksicitet i forbindelse med overdosering er rapporteret. Under normale omstændigheder er absorptionen af mesalazin i colon begrænset. Da der ingen specifik modgift er, bør behandling af overdosering være symptomatisk og støttende.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske midler til tarmen.
Aminosalicylsyre og analoger. ATC-kode: A 07 EC 02.

Virkningsmekanisme

Mesalazin "Orion" indeholder mesalazin, også kaldet 5-aminosalicylsyre, der har antiinflammatorisk effekt. Virkningsmekanismen er endnu ikke klarlagt til fulde. Det er blevet påvist, at mesalazin inhiberer leukotrien B₄ (LTB₄)-stimuleret migrering af makrofager i tarmen, og kan dermed reducere inflammation i tarmen ved at begrænse migreringen af makrofager til betændte områder. Produktionen af pro-inflammatoriske leukotriener (LTB₄ og 5-HETE) i makrofager i tarmvæggen er inhiberet. Det er blevet påvist, at mesalazin aktiverer γ -formen af peroxisom proliferator-aktiverede receptorer (PPAR- γ), der neutraliserer nuclear aktivering af inflammatoriske responser i tarmen.

Farmakodynamisk virkning

Under forsøgsforhold inhiberede mesalazin cyclooxygenase, og dermed frigivelsen af thromboxan B₂ and prostaglandin E₂, men den kliniske betydning af denne effekt er endnu ikke klarlagt.

Mesalazin inhiberer dannelsen af blodpladeaktiverende faktor (PAF). Mesalazin er også en antioxidant, idet det er påvist at have mindsket dannelsen af reaktive oxygenforbindelser og at optage frie radikaler.

I kliniske forsøg med patienter med aktivt distal colitis ulcerosa (proctitis og proctosigmoiditis) inducerede behandling med mesalazin på 500 mg og 1 g suppositorier i forskellige doseringsregi (en gang dagligt/to gange dagligt/tre gange dagligt) klinisk, edoskopisk og histologisk sygdomsremission. Langvarig behandling med mesalazin-suppositorier var effektivt og sikkert til vedligeholdelsesbehandling af remission til patienter med distal colitis ulcerosa.

Pædiatrisk population:

I et klinisk forsøg med 49 pædiatriske patienter (5-17 år) med let til moderat ulcerativ proctitis blev en signifikant remission i sygdomsaktivitetsindeks opnået efter 3 og 6 uger med behandling med mesalazin 500 mg suppositorier en gang dagligt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle karakteristika ved den aktive substans:

Farmakokinetik og lokal tilgængelighed: Den terapeutiske aktivitet af mesalazin afhænger af den lokale kontakt mellem lægemidlet og det påvirkede område af tarmslimhinden.

Mesalazin "Orion" suppositorier er designet til at opnå høje koncentrationer af mesalazin i den distale del af tarmen og en lav systemisk absorption.

Virksomheden af suppositorier dækker rektum.

Absorption

Absorptionen efter rektal administration er lav, men afhænger af dosis, formulering og fordeling. Baseret på undersøgelser af urin fra raske forsøgspersoner under *steady state*-forhold, givet en daglig dosis på 2 g (1 g x 2), var absorptionen ca. 10 % for suppositorierne.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af mesalazin og acetylmisalazin er henholdsvis omkring 50 % og 80 %.

Biotransformation

Mesalazin metaboliseres præsystemisk i tarmslimhinden og systemisk i leveren til N-acetyl-mesalazin (acetylmisalazin).

Tarmbakterier er også ansvarlige for nogen grad af acetylering. Acetylering forekommer at være uafhængig af acetylerings-fænotype.

Acetylmisalazin menes at være klinisk inaktiv, men dette er endnu ikke bekræftet.

Elimination

Plasmahalveringstiden af mesalazin er ca. 40 minutter og 70 minutter for acetyl-misalazin.

Begge substanser udskilles med urin og fæces, for urinudskillelsens vedkommende hovedsagelig som acetylmisalazin.

Patientkarakteristika:

Hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion er eliminationsraten (clearance) af 5-ASA nedsat, hvilket resulterer i en øget koncentration af mesalazin, der kan øge risikoen for nefrotoksiske bivirkninger.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Nyretoksiske virkninger er set i alle undersøgte arter. Doser til rotter og aber samt plasmakoncentrationer uden observerede negative effekter (NOAELs – *no observed adverse effect levels*) overskrider doserne anvendt til mennesker med en faktor 2-7,2. I dyr er der ikke observeret nogen signifikant toksicitet forbundet med mave-tarm-kanalen, leveren eller det hæmatopoietiske system.

In-vitro-testsystemer og *in-vivo*-studier har ikke vist nogen tegn på mutagen effekt.

Tumorgenicitetsstudier med rotter viste ingen tegn på en stofrelateret øgning i forekomsten af tumorer.

Dyrestudier med oral mesalazin viser ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet, graviditet, embryoets/fosterets udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hårdfedt

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Suppositorier er pakket i PVC/PE-strips.

Hver pakning indeholder 12, 24, 30 eller 100 suppositorier.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der er ingen særlige betingelser.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Faes Farma, S.A.

Autonomia Etorbidea, 10

48940 Leioa (Bizkaia)

Spanien

Repræsentant

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

62018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

24. september 2019 (enterotabletter)

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12. august 2025