

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mesalazine Faes 500 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 500 mg mesalazine.

Hulpstof met bekend effect

Elke maagsapresistente tablet bevat 2,13 mmol natrium (49 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Langwerpige tabletten van 17,9 mm lang en 8,3 mm in diameter, met homogene maagsapresistente oranje omhulling.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van de acute fase van lichte of matige colitis ulcerosa.
- Onderhoudsbehandeling van remissie bij colitis ulcerosa.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tijdens de acute ontstekingsfase en bij langdurige onderhoudstherapie moet de patiënt nauwlettend de door de arts ingestelde behandeling volgen om voor het beoogde therapeutische effect te zorgen.

Volwassenen

De dosering dient op basis van de patiëntrespons te worden aangepast. De volgende dosering wordt aanbevolen:

- Colitis ulcerosa (acute fase): 1,5-4 g mesalazine per dag, eenmaal daags of in verdeelde doses. De dosis van 4 g wordt aanbevolen voor patiënten die niet reageren op lagere doses mesalazine. Het effect van de behandeling dient 8 weken na het instellen te worden geëvalueerd.
- Colitis ulcerosa (onderhoud): 1,5-3 g mesalazine per dag, eenmaal daags of in verdeelde doses. De dosis van 3 g wordt aanbevolen voor patiënten die niet reageren op lagere doses mesalazine en voor patiënten die tijdens de acute fase hogere doses nodig hadden.

Ouderen

Er is geen onderzoek uitgevoerd. De toediening van mesalazine aan ouderen moet met voorzichtigheid worden gedaan en altijd worden beperkt tot patiënten met een normale nierfunctie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van mesalazine bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Het wordt niet aanbevolen om mesalazine aan kinderen en adolescenten te geven. Dien het niet toe aan kinderen van 5 jaar of jonger.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten in nuchtere toestand worden toegediend en moeten in hun geheel met wat vloeistof worden ingenomen.

Mesalazine Faes 500 mg maagsapresistente tabletten bestaan uit een kern die mesalazine bevat en een inerte omhulling. De gemodificeerde afgifte van mesalazine is afhankelijk van een intacte omhulling. Daarom mogen de tabletten niet worden verdeeld of vergruisd en mag er niet op worden gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (GFR <30 ml/min/1,73 m²)
- Ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voorafgaand aan en tijdens behandeling dient bloedonderzoek (differentiële bloedtelling; leverfunctieparameters zoals ALAT of ASAT; en serumcreatinine) te worden gedaan en dient de urinestatus (teststroken) te worden bepaald, naar het oordeel van de behandelend arts.
- Er zijn meldingen geweest van verhogingen van leverenzymgehalten bij patiënten die preparaten met mesalazine innamen. De leverfunctie dient vóór en tijdens de behandeling te worden geëvalueerd volgens medische criteria. Voorzichtigheid is geboden wanneer mesalazine wordt gegeven aan patiënten met leverinsufficiëntie (zie 4.3 Contra-indicaties).
- Patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie. Aangezien mesalazine, ook bekend als 5-aminosalicylzuur (5-ASA), hoofdzakelijk door middel van acetylering en vervolgens uitscheiding via de urine wordt geëlimineerd, dienen patiënten met leverinsufficiëntie of nierfalen nauwlettend te worden gemonitord. Het is daarom raadzaam om vóór het instellen van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling lever- en nierfunctietests uit te voeren. De behandeling met mesalazine moet onmiddellijk worden gestopt bij aanwijzingen van verslechtering van de nieren. Bij patiënten die tijdens de behandeling nierinsufficiëntie ontwikkelen, dient door mesalazine geïnduceerde nefrotoxiciteit te worden vermoed.
- Er zijn met het gebruik van mesalazine gevallen van nefrolithiasis gemeld, waaronder stenen met een mesalazinegehalte van 100%. Het wordt aanbevolen om tijdens behandeling te zorgen voor voldoende vloeistofinname.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor sulfasalazine moeten onder nauwlettend medisch toezicht blijven. In het geval van acute intolerantiereacties, zoals buikkrampen, acute buikpijn, koorts, hevige hoofdpijn en huiduitslag, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.
- Patiënten met longziekten, in het bijzonder astma, dienen tijdens de behandeling zorgvuldig te worden gemonitord.
- Overgevoeligheidsreacties met betrekking tot het hart die door mesalazine worden geïnduceerd (myo- en pericarditis) zijn in zeldzame gevallen gemeld. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met aandoeningen die hen predisponeren tot myocarditis of pericarditis met mesalazine worden behandeld. Als er een vermoeden is van een overgevoeligheidsreactie met

betrekking tot het hart, mogen producten die mesalazine bevatten niet opnieuw worden toegediend.

- In zeldzame gevallen zijn er na behandeling met mesalazine ernstige bloeddyscrasieën gemeld. Er dient hematologisch onderzoek te worden gedaan indien een patiënt lijdt aan onverklaarde bloedingen, bloeduitstorting, purpura, anemie, koorts of faryngolaryngeale pijn. De behandeling met mesalazine dient te worden gestaakt in geval van vermoede bloeddyscrasie (zie rubrieken 4.3 en 4.5).
- Mesalazine wordt niet aanbevolen bij patiënten met hemorragische diathese (verhoogde vatbaarheid voor bloeding).
- Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het behandelen van patiënten met actieve zweren in de maag of twaalfvingerige darm.
- Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld in verband met de behandeling met mesalazine. De behandeling met mesalazine moet worden gestaakt bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid.
- Mesalazine kan een roodbruine verkleuring van de urine veroorzaken na contact met natriumhypochloriet bevattend bleekmiddel (bijv. in toiletten die worden gereinigd met natriumhypochloriet in bepaalde bleekmiddelen).
- Idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld bij patiënten die mesalazine kregen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniale hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visuele stoornissen of tinnitus. Als idiopathische intracraniale hypertensie optreedt, moet stopzetting van mesalazine worden overwogen.

Dit geneesmiddel bevat 49 mg natrium per maagsapresistente tablet, overeenkomend met 2,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 20 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.

Mesalazine Faes wordt beschouwd als een product met een hoog natriumgehalte. Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden bij mensen die een zoutarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Net als andere salicylaten kan mesalazine:

- de antistollingsactiviteit van antistollingsmiddelen afgeleid van coumarine, zoals warfarine, verminderen.
- de glucoseverlagende effecten van sulfonylureum-producten versterken.
- de uricosurische effecten van probenecide en sulfinpyrazon tegenwerken.
- de toxiciteit van salicylaten bij lagere doses dan normaal tot uiting brengen wanneer het met furosemide wordt toegediend, vanwege concurrentie om renale excretielocaties.
- het risico op bijwerkingen op de nieren verhogen met gelijktijdig gebruik van bekende nefrotoxische middelen, waaronder niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en azathioprine.

- de myelosuppressieve effecten van azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine versterken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die met azathioprine, 6-mercaptopurine of thioguanine en mesalazine worden behandeld, aangezien het de mogelijkheid van bloeddyscrasieën kan verhogen. De hematologische parameters (met name leukocyten en trombocyten) dienen regelmatig te worden gemonitord, met name aan het begin van een dergelijke therapeutische combinatie.
- het natriuretische effect van spironolacton verminderen.
- Mesalazine kan de excretie van methotrexaat vertragen.
- Laxeermiddelen van het lactulose type of vergelijkbaar kunnen de afgifte van mesalazine uit de maagsapresistente tablet verhinderen, waardoor het effect ervan zou worden verminderd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Mesalazine mag niet tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding worden gebruikt, behalve wanneer de mogelijke voordelen van de behandeling volgens de arts zwaarder wegen dan de mogelijke gevaren. De onderliggende aandoening zelf (inflammatoire darmziekte, IBD) kan de risico's voor de uitkomst van de zwangerschap verhogen.

Zwangerschap

Van mesalazine is het bekend dat het de placentabarière oversteekt en dat de concentratie ervan in navelstrengplasma lager is dan de concentratie in het plasma van de moeder. De metaboliet acetylmесalazine wordt in vergelijkbare concentraties aangetroffen in navelstrengplasma en in het plasma van de moeder. Dieronderzoek naar oraal mesalazine wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies gedaan met mesalazine bij zwangere vrouwen. Beperkte gepubliceerde gegevens bij mensen tonen geen toename in het totale percentage aangeboren misvormingen. Uit sommige gegevens blijkt een verhoogd percentage premature geboorte, doodgeboorte en laag geboortegewicht. Deze nadelige zwangerschapsuitkomsten zijn echter ook geassocieerd met actieve inflammatoire darmziekte.

Bij pasgeborenen van moeders die met mesalazine werden behandeld, zijn bloedstoornissen (leukopenie, trombocytopenie, anemie) gemeld.

In één enkel geval na langdurig gebruik van een hoge dosis mesalazine (2-4 g, oraal) tijdens de zwangerschap werd nierfalen bij een neonaat gemeld.

Borstvoeding

Mesalazine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De concentratie mesalazine in de moedermelk is lager dan die in het bloed van de moeder, terwijl de metaboliet, acetylmесalazine, in vergelijkbare of hogere concentraties voorkomt. Er zijn geen gecontroleerde studies met mesalazine tijdens de borstvoeding uitgevoerd. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van oraal mesalazine door vrouwen die borstvoeding geven.

Overgevoeligheidsreacties als diarree kunnen niet worden uitgesloten. Indien de zuigeling diarree ontwikkelt, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek zijn geen effecten van mesalazine op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen of beperkte gegevens over de effecten van mesalazine op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangenomen wordt dat mesalazine een verwaarloosbare invloed op deze vermogens heeft.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn in onderstaande tabel gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie volgens MedDRA-conventie		
	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestselselaandoeningen		Veranderde bloedtellingen (agranulocytose, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, aplastische anemie)	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheidsreacties zoals allergisch exantheem, geneesmiddelkoorts, lupus erythematosussyndroom, pancolitis.	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Perifere neuropathie	Idiopathische intracraniale hypertensie (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	Myocarditis, pericarditis.		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Allergische longreacties (dyspneu, hoesten, allergische alveolitis, eosinofiele pneumonie, longinfiltratie, pneumonitis).	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Ongemak, misselijkheid, buikpijn, diarree, flatulentie, braken.	Acute pancreatitis. Verergering van colitis-symptomen	
Lever- en galaandoeningen		Veranderingen in leverfunctieparameters (verhoging van transaminasen en cholestaseparameters), hepatitis, cholestatische hepatitis.	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Fotosensitiviteit*	Alopecia, erythema multiforme.	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)**
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie, artralgie.	

Nier- en urineweg-aandoeningen		Interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom.	Nefrolithiase
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Oligospermie (omkeerbaar).	

*** Fotosensitiviteit**

Er zijn meer ernstige reacties gemeld bij patiënten met bestaande huidaandoeningen, zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem.

****** Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid gemeld in verband met de behandeling met mesalazine, zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Mesalazine is een aminosalicylaate, en tekenen van salicylaattoxiciteit zijn onder meer tinnitus, vertigo, hoofdpijn, verwardheid, suf voelen, longoedeem, dehydratie als gevolg van zweten, diarree en braken, hypoglykemie, hyperventilatie, verstoring van de elektrolytenbalans en bloed-pH en hyperthermie.

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering van mesalazine en de behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Conventionele therapie voor salicylaattoxiciteit kan in het geval van acute overdosering gunstig zijn. Hypoglykemie, vocht- en elektrolytenbalansverstoring dienen gecorrigeerd te worden door de toediening van passende therapie. Er moet een afdoende nierfunctie gehandhaafd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aminosalicylzuur en soortgelijk, ATC-code: A07EC02

Werkingsmechanisme

Mesalazine is een aminosalicylaate. Het werkingsmechanisme van mesalazine is nog niet geheel bekend, maar het lijkt een topisch ontstekingsremmend effect op de epitheelcellen van het colon te hebben.

Aanmaak van arachidonzuurmetabolieten in het slijmvlies, zowel via de cyclo-oxygenase- als lipoxygenaseroute, is verhoogd bij patiënten met chronische inflammatoire darmziekte, en het is mogelijk dat mesalazine de ontsteking vermindert door cyclo-oxygenase te blokkeren en de aanmaak van prostaglandine in het colon te remmen.

Mesalazine heeft de potentie om de activering van nucleaire factor kappa B (NFκB) te remmen en daarmee de aanmaak van belangrijke pro-inflammatoire cytokinen te remmen. Verminderde werking van PPAR-γ-nucleaire receptoren (γ-vorm van de peroxisoomproliferator-geactiveerde receptoren) kan bij colitis ulcerosa betrokken zijn. PPAR-γ-receptoragonisten hebben werkzaamheid getoond bij

colitis ulcerosa en er zijn steeds meer aanwijzingen dat het werkingsmechanisme van mesalazine door PPAR- γ -receptoren gemedieerd kan zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van orale doses van 500 mg mesalazine driemaal per dag aan patiënten met colitis ulcerosa zijn de gemiddelde plasmaconcentraties bij steady state van 5-ASA en Ac-5-ASA (voornaamste metaboliet) respectievelijk 0,7 $\mu\text{g/ml}$ en 1,2 $\mu\text{g/ml}$. De piekplasma'spiegels bij de vormen met vertraagde afgifte worden 5 u na toediening bereikt. Het feit dat het (bij de hoogste doses) in urine (44 %) en feces (35 %) wordt aangetroffen, geeft aan dat 5-ASA beschikbaar is voor de lokale en systemische werking. Bij nuchtere gezonde proefpersonen werd de piekplasmaconcentratie van respectievelijk 1,3 $\mu\text{g/ml}$ en 2,3 $\mu\text{g/ml}$ van 5-ASA en Ac-5-ASA 6 u na toediening bereikt.

Biotransformatie

Acetylering van 5-ASA vindt in de lever en colonwand plaats, ongeacht de acetylatorstatus. Het lijkt erop dat het acetyleringsproces verzadigbaar is. Echter, bij therapeutische doses (250-500 mg) vertoonden noch de piekplasmaconcentratie, noch de oppervlakte onder de curve van plasmaconcentratie tegen de tijd voor 5-ASA enige afwijking van lineariteit van de dosis in de steady state.

Eliminatie

Na orale toediening wordt 5-ASA in een hoog percentage als Ac-5-ASA in zowel urine als feces geklaard. Meer dan 90 % van het in de urine geïdentificeerde geneesmiddel is in de vorm van de metaboliet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering is bij hoge orale doses mesalazine renale toxiciteit waargenomen. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Natriumcarbonaat, watervrij
Glycine
Povidon
Cellulose, microkristallijn
Natriumcroscarmellose
Silica, colloïdaal watervrij
Calciumstearaat

Tabletomhulling:

Dispersie van methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1) 30 procent
Methacrylzuur-methylmethacrylaatcopolymeer (1:1)
Methacrylzuur-methylmethacrylaatcopolymeer (1:2)
Dibutylsebacaat
Talk
Titaandioxide (E 171)
Macrogol

Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Povidon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking verpakt in dozen met 100 maagsapresistente tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Faes Farma, S.A.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 - Leioa (Bizkaia)
Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 130143

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 29 januari 2025