

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mesalazine Sandoz tablet EC 250, maagsapresistente tabletten 250 mg
Mesalazine Sandoz tablet EC 500, maagsapresistente tabletten 500 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet Mesalazine Sandoz tablet EC 250 bevat 250 mg mesalazine (5-aminosalicylzuur) per maagsapresistente tablet.

Een tablet Mesalazine Sandoz tablet EC 500 bevat 500 mg mesalazine (5-aminosalicylzuur) per maagsapresistente tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van lichte tot matige colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven.

Behandeling van de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan, voor zover de ziekte zich beperkt tot het colon.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient aangepast te worden aan de ernst van de ziekte.

Volwassenen

Colitis ulcerosa

Bij acute verschijnselen 2-4,5 gram per dag in 3 tot 4 doses. Als onderhoudsbehandeling of ter voorkoming van recidieven kan de dosering worden verminderd tot maximaal 1,5 gram: te verdelen over 3 doses per dag.

Ziekte van Crohn

Bij acute verschijnselen maximaal 4,5 gram per dag in 4 doses. Als onderhoudsbehandeling of ter voorkoming van recidieven kan de dosering worden verminderd tot maximaal 2 gram: te verdelen over 3 doses per dag.

Pediatrische patiënten

Er is slechts beperkte documentatie over een effect bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.

Kinderen vanaf 6 jaar

Bij acute verschijnselen: de dosering dient individueel vastgesteld te worden, beginnend met 30-50 mg/kg/dag in verdeelde doses. Maximale dosering: 75 mg/kg/dag. De totale dosering dient niet de aanbevolen dosering voor volwassenen te overschrijden (4 g/dag).

Onderhoudsbehandeling: de dosering dient individueel vastgesteld te worden, beginnend met 15-30 mg/kg/dag in verdeelde doses. De totale dosering dient niet de aanbevolen dosering voor volwassenen te overschrijden (2 g/dag).

In het algemeen wordt aanbevolen om de helft van een dosering voor volwassenen te geven aan kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg; boven 40 kg kan de normale dosering voor volwassenen gegeven worden.

De behandeling met mesalazine dient steeds nauwgezet en consequent volgehouden te worden daar alleen daarmee het gewenste therapeutisch effect bereikt kan worden.

Wijze van toediening:

De tabletten dienen in hun geheel na de maaltijd met vloeistof te worden ingenomen.

Mesalazine Sandoz tabletten kunnen gebruikt worden door kinderen vanaf 6 jaar. De tabletten zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Mesalazine Sandoz tabletten zijn gecontra-indiceerd bij:

- bekende overgevoeligheid voor salicylaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige lever- of nierfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedonderzoek (differentiële telling; leverfunctieparameters zoals ALT en AST; serumcreatinine) en urineonderzoek (dipstick) moeten voorafgaand aan en tijdens de behandeling uitgevoerd worden volgens het klinische oordeel van de behandelend arts.

Als richtlijn wordt aanbevolen om 14 dagen na het begin van de behandeling het eerste vervolgonderzoek te doen, daarna nog twee- of driemaal met intervallen van 4 weken.

Wanneer de bevindingen normaal zijn, dient er om de 3 maanden een controle te worden verricht. Wanneer er andere verschijnselen optreden, dient er onmiddellijk een controle plaats te vinden.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Mesalazine mag niet gebruikt worden bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Als de nierfunctie tijdens de behandeling verslechtert, moet rekening gehouden worden met niertoxiciteit door mesalazine.

Bij gebruik van mesalazine zijn gevallen van nefrolithiase gemeld, inclusief stenen met een mesalazinegehalte van 100%. Er wordt aangeraden om tijdens de behandeling voor voldoende vochtinname te zorgen.

Patiënten met longziekten, in het bijzonder astma, moeten tijdens een kuur met Mesalazine Sandoz zeer zorgvuldig gecontroleerd worden.

Patiënten die in het verleden bijwerkingen gehad hebben op geneesmiddelen die sulfasalazine bevatten, dienen zorgvuldig gemonitord te worden wanneer een kuur met Mesalazine Sandoz gestart

wordt. Als Mesalazine Sandoz acute overgevoeligheidsreacties veroorzaakt, zoals buikkrampen, acute buikpijn, koorts, ernstige hoofdpijn en huiduitslag, moet de behandeling onmiddellijk gestaakt worden.

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).

Ernstige bijwerkingen van de huid

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met azathioprine, of 6-mercaptopurine of thioguanine, moet rekening worden gehouden met een mogelijke toename van het myelosuppressieve effect van azathioprine, of 6-mercaptopurine of thioguanine.

Er zijn beperkte aanwijzingen dat mesalazine mogelijk het anticoagulerend effect van warfarine vermindert.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van mesalazine bij zwangere vrouwen. Gegevens van een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen duiden niet op ongewenste effecten van mesalazine op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus/neonaat. Tot dusverre zijn er geen verdere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

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

Dieronderzoek met oraal mesalazine wijst niet op directe of indirecte schadelijke gevolgen voor de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Mesalazine tabletten dienen alleen te worden gebruikt tijdens zwangerschap na een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen.

Borstvoeding

N-Acetyl-5-aminosalicylzuur en in mindere mate mesalazine worden in de moedermelk uitgescheiden. Tot op heden is er maar beperkte ervaring tijdens de humane lactatie. Overgevoeligheidsreacties zoals diarree bij de zuigeling kunnen niet uitgesloten worden. Daarom mag mesalazine tijdens de periode van borstvoeding alleen gebruikt worden als het potentiële gunstige effect opweegt tegen het mogelijk risico. Als de zuigeling diarree ontwikkelt, moet de borstvoeding gestaakt worden.

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

Er is geen beïnvloeding waargenomen van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie volgens de MedDRA conventie				
	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$; < 1/1.000)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen				Afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)	
Immuunsysteem aandoeningen				Overgevoeligheidsr eacties zoals allergisch exantheem, farmacogene koorts, lupus erythematoses syndroom, pancolitis	
Zenuwstelsela aandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid	Perifere neuropathie	
Hartaandoenin gen			Myocarditis, pericarditis		
Ademhalingsst elsel-, borstkas- en mediastinumaa ndoeningen				Allergische en fibrotische longreactie (inclusief dyspneu, hoest, bronchospasmen, alveolitis, pulmonaire eosinofilie, long infiltratie, pneumonitis)	
Maagdarmstel selaandoening en		Buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, nausea, braken, acute pancreatitis			
Lever- en galaandoening en			Cholestatische hepatitis	Hepatitis	

Huid- en onderhuid-aandoeningen			Fotosensitiviteit	Alopecia	Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie	Myalgie	
Nier- en urinewegaandoeningen				Vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie	Nefrolithiase*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Oligospermie (reversibel)	
Algemene aandoeningen			Astenie, vermoeidheid		
Onderzoeken		Afwijkingen van parameters van de leverfunctie (verhoogde concentratie transaminasen en parameters van cholestatis), afwijkingen in de pancreas enzymen (verhoogde concentratie lipase en amylase), toegenomen aantal eosinofielen			

* Zie rubriek 4.4. voor meer informatie

Fotosensitiviteit

Bij patiënten met reeds bestaande huidaandoeningen zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem worden ernstigere reacties gemeld.

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

Er zijn zeer beperkte gegevens over overdosering (b.v. zelfmoordpoging met hoge orale doses mesalazine), die niet wijzen op renale of hepatische toxiciteit. Er bestaat geen specifiek antidotum en de behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Maagdarmmiddelen, ATC-code: A07EC02

Het anti-inflammatoire werkingsmechanisme is onbekend. De resultaten van in vitro-onderzoek geven aan dat remming van lipo-oxygenase een rol kan spelen.

Er zijn ook effecten op de prostaglandineconcentraties in het darmslijmvlies aangetoond. Mesalazine (5-aminosalicylzuur / 5-ASA) kan tevens als radicale binder van reactieve zuurstofverbindingen fungeren.

Mesalazine werkt voornamelijk lokaal op het darmslijmvlies en in het submucosale weefsel van de luminale kant van de darmen. Het is daarom belangrijk dat mesalazine beschikbaar is op de ontstekingsplaatsen. Systemische beschikbaarheid / plasma concentraties van mesalazine zijn daarom niet relevant voor therapeutische werkzaamheid, maar eerder als factor voor de veiligheid.

Mesalazine (uit de maagsapresistente tablet) komt vrij in het laatste gedeelte van de dunne darm en het opstijgende gedeelte van de dikke darm.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene overwegingen bij mesalazine:

Absorptie:

De opname van mesalazine is het hoogst in de proximale delen van de darm en het laagst in de distale delen.

Biotransformatie:

Mesalazine wordt zowel pre-systemisch door het darmslijmvlies als door de lever gemetaboliseerd tot het farmacologisch onwerkzame N-acetyl-5-aminosalicylzuur (N-Ac-5-ASA). De acetylering lijkt onafhankelijk te zijn van het acetylator fenotype van de patiënt. Een gedeelte van de acetylering vindt ook plaats onder invloed van darmbacteriën. De eiwitbinding van mesalazine en N-Ac-5-ASA bedraagt respectievelijk 43 % en 78 %.

Eliminatie:

Mesalazine (5-aminosalicylzuur/ 5-ASA) en zijn metaboliet N-Ac-5-ASA worden uitgescheiden via de feces (grootste deel), de nieren (varieert tussen 20 en 50 %, afhankelijk van respectievelijk de toedieningsvorm, het galenische preparaat en de wijze van afgifte van 5-ASA) en de gal (kleinste deel). De renale uitscheiding vindt hoofdzakelijk plaats als N-Ac-5-ASA. Ongeveer 1 % van de totale oraal toegediende dosis mesalazine wordt met de moedermelk uitgescheiden, hoofdzakelijk als N-Ac-5-ASA.

Lokaal werkzame mesalazine preparaten zijn niet onderling uitwisselbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data laten geen bijzondere gevaren voor mensen zien op basis van conventionele veiligheidsstudies wat betreft farmacologie, genotoxiciteit, carcinogeniteit (rat) en toxiciteit voor reproductie.

Niertoxiciteit (renale papillaire necrose en beschadiging van het epitheel van de proximale tubulus of het hele nefron) is waargenomen in herhaalde dosis toxiciteitsstudies met hoge orale doses mesalazine. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, polyvidon, colloïdaal siliciumdioxide, crospovidon, magnesiumstearaat, methylhydroxypropylcellulose, polyethyleenglycol, metacrylzuur copolymeer, tri-ethylcitraat, talk, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Mesalazine Sandoz tablet EC 250, maagsapresistente tabletten 250 mg in strip (PVC/PVDC), 30 resp. 50, 60, 90, 100, 120, 400 en 500 tabletten in een doosje.

Mesalazine Sandoz tablet EC 500, maagsapresistente tabletten 500 mg in strip (PVC/PVDC), 20 resp. 30, 50, 60, 90, 100, 300 en 500 tabletten in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 26915 (250 mg)
RVG 26916 (500 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juli 2001
Datum van laatste verlenging: 30 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 januari 2023