

1. NAAM VAN HET PRODUCT

Mesalazine ratiopharm 500 mg, maagsapresistente tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet Mesalazine ratiopharm 500 mg 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

Volwassenen

Dosering bij 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.

Dosering bij de ziekte van Crohn:

Bij acute verschijnselen maximaal 4,5 g per dag in 3 tot 4 doses. Als onderhoudsbehandeling of ter voorkoming van recidieven maximaal 3 gram per dag in 3 tot 4 doses.

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.

4.3 Contra-indicaties

- Ernstige lever- en nierfunctiestoornis.

- Bestaande zweren van maag en twaalfvingerige darm.
- Niet gebruiken bij verhoogde bloedingsneiging.
- Overgevoeligheid voor salicylaten of één van de andere bestanddelen van de tablet.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kleuters en peuters komen niet in aanmerking voor de behandeling met Mesalazine ratiopharm maagsapresistente tabletten.

Zoals met alle salicylzuurderivaten is voorzichtigheid geboden bij patiënten met CARA (overgevoeligheidsreacties). De maagsapresistente tablet wordt niet aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij patiënten, die nierfunctiestoornissen krijgen gedurende de behandeling, moet men denken aan niertoxiciteit door mesalazine. De nierfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd (serumcreatinine), vooral gedurende het begin van de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De bloedsuikerspiegelverlagende werking van sulfonylureumderivaten en door coumarine veroorzaakte gastro-intestinale bloedingen kunnen versterkt worden evenals de toxiciteit van methotrexaat. De uricosurische werking van probenecide en sulfapyrazon en de diuretische werking van furosemide en spironolacton kunnen verminderd worden. De antituberculose werking van rifampicine kan afgezwakt worden. 5-Amino-salicylzuur kan de ongewenste werking van glucocorticoïden op de maag versterken. Op theoretische gronden dient voorzichtigheid betracht te worden bij gelijktijdige toediening van orale anti-coagulantia.

Bij patiënten die gelijktijdig met azathioprine of 6-mercaptopurine worden behandeld, dient rekening te worden gehouden met de mogelijk versterkende myelosuppressieve effecten van azathioprine of 6-mercaptopurine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van mesalazine in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Mesalazine (5-ASA) wordt in geringe mate met de moedermelk uitgescheiden.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van mesalazine op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met het optreden van duizeligheid en hoofdpijn, welke bijwerkingen zich incidenteel kunnen voordoen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de hieronder genoemde bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorisatie:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$)

soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

zeer zelden ($<1/10.000$, inclusief incidentele meldingen).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: neutropenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: geneesmiddelgeassocieerde lupus, pancreatitis, hepatitis en beenmergsuppressie

Deze bijwerkingen treden onafhankelijk van de dosis op.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: hoofdpijn, duizeligheid en stemmingsveranderingen

Hartaandoeningen

Zeer zelden: pericarditis en pleuro-pericarditis

Deze bijwerkingen treden onafhankelijk van de dosis op.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: gevallen van pneumonie (bijv. alveolitis, interstitiële pneumonie, eosinofiele pneumonie of bronchiolitis obliterans pneumonie (BOOP-syndroom))

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden: misselijkheid, diarree, braken

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: gewrichtspijn

Deze bijwerking treedt onafhankelijk van de dosis op.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen

Deze bijwerkingen treden onafhankelijk van de dosis op.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: overgevoelighedsreacties zoals allergische exanthemen, koorts en bronchospasmen.

Onderzoeken

Zer zelden: de methemoglobinespiegels kunnen verhoogd zijn.

4.9 Overdosering

Gezien de farmacokinetische eigenschappen van mesalazine zijn zelfs na toediening van zeer grote hoeveelheden niet direct vergiftigingsverschijnselen te verwachten. Klinische gegevens ontbreken echter. Voorzichtigheid is derhalve geboden, ook ten aanzien van eventuele gastro-intestinale effecten. In principe kan men ervan uitgaan dat dezelfde symptomen kunnen optreden die van een salicylaatvergiftiging bekend zijn (de behandeling ervan staat tussen haakjes), zoals: een mengvorm van acidose-alkalose (herstel van het zuur-base evenwicht om de toestand onder controle te krijgen en elektrolytsubstitutie), hyperventilatie, longoedeem, dehydratie door hevig transpireren en braken (vloeistof toedienen), hypoglykemie (glucose toedienen), CZS-stoornissen en hypothermie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aminosalicylzuur en vergelijkbare middelen, mesalazine
ATC-code: A07EC02.

Onderzoek naar het werkingsmechanisme van salazosulfapyridine, dat wordt gebruikt bij de behandeling van colitis ulcerosa en Ziekte van Crohn, heeft uitgewezen dat de stof in het colon gesplitst wordt in twee metabolieten: 5-aminosalicylzuur (mesalazine) en sulfapyridine. Naar de jongste inzichten zou de therapeutische werkzaamheid van het salazosulfapyridine te danken zijn aan het mesalazine als enige biologisch actieve metaboliet, terwijl het eveneens ontstane sulfapyridine hoogstwaarschijnlijk juist verantwoordelijk zou zijn voor een groot deel van de bijwerkingen van de therapie met salazosulfapyridine. Het oefent waarschijnlijk een directe ontstekingsremmende invloed uit op de pathologische veranderingen in het bindweefsel. Zo kan door nauwgezette opvolging van de doseringsvoorschriften de ontwikkeling van het ziekteproces tot stilstand gebracht worden.

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

Absorptie: een variabel gedeelte (5-20%) van het toegediende mesalazine wordt geabsorbeerd.

Dit geabsorbeerde gedeelte wordt geacetyleerd en hoofdzakelijk in deze geacetyleerde vorm via de nieren uitgescheiden. Een klein gedeelte (5% van de geabsorbeerde hoeveelheid) wordt met de gal uitgescheiden. In de ontlasting wordt mesalazine gedeeltelijk onveranderd en gedeeltelijk in geacetyleerde vorm aangetroffen. De

halveringstijd van de uitscheiding ligt tussen 0,7 en 2,4 uur (gemiddeld $1,4 \pm 0,6$ uur). De plasma-eiwitbinding met mesalazine bedraagt 43% en van geacetyleerd mesalazine 78%. De snelle acetylering is onomkeerbaar en in tegenstelling met sulfapyridine is er geen verschil tussen langzame en snelle acetylering.

Lokaal werkzame mesalazine-bevattende preparaten zijn niet onderling uitwisselbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microcrystallijne cellulose, polyvidon, colloïdaal siliciumdioxide, crospovidon, magnesiumstearaat, methylhydroxypropylcellulose, polyethyleenglycol, methacrylzuur copolymeer, triethylcitraat, talk, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC doordrukstrips verpakt in kartonnen doosje: 20 resp. 30, 50, 60, 90, 100, 300 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

ratiopharm Nederland B.V.
Ronde Tocht 11
1507 CC Zaandam

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN
6 PAGINA'S

Nederland

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

RVG 26908

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

30 juli 2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening: 21 juli 2009 betreft rubriek 4.5, 4.8, 5.1, 6.5, 7 en 8.