


Mesalazine Actavis 500 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 27072		1
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1110	Pag. 1 van 7

## 1. NAAM VAN HET PRODUCT

Mesalazine Actavis EC 500 mg, maagsapresistente tabletten.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor hulpstoffen zie paragraaf 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 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 gram per dag in 3 tot 4 doses. Als onderhoudsbehandeling of ter voorkoming van recidieven maximaal 3 gram per dag in 3 tot 4 doses.


#### Kinderen

Er is slechts beperkte documentatie beschikbaar over een effect bij kinderen (leeftijd 6-18 jaar).

#### *Kinderen van 6 jaar en ouder*

- Bij acute verschijnselen: de dosering dient individueel vastgesteld te worden, beginnend met 30-50 mg/kg/dag verdeeld over meerdere doses. Maximale dosering: 75 mg/kg/dag verdeeld over meerdere doses. De totale dosis mag niet meer dan 4 g per dag bedragen (de maximale dosering voor volwassenen).
- Onderhoudsbehandeling: de dosering dient individueel vastgesteld te worden, beginnend met 15-30 mg/kg/dag verdeeld over meerdere doses. De totale dosis mag niet meer dan 2 g per dag bedragen (de aanbevolen dosering voor volwassenen).

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.

Mesalazine Actavis 500 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 27072		2
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1110	Pag. 2 van 7

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 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Kinderen jonger dan 6 jaar komen niet in aanmerking voor de behandeling met Mesalazine Actavis EC 500 mg maagsapresistente tabletten.

Controle van het bloed (differentiaal bloedtelling; leverfunctie parameters zoals ALT of AST; serum creatinine) en van de urine (dip sticks) dient voorafgaand aan en tijdens de behandeling te worden verricht, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht. Als richtsnoer wordt een controle 14 dagen na het begin van de behandeling aanbevolen en daarna nog twee- of driemaal met tussenpozen 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 is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Gebruik van mesalazine wordt afgeraden bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er moet rekening worden gehouden met mesalazine-geïnduceerde niertoxiciteit wanneer de nierfunctie achteruit gaat tijdens de behandeling.

Zoals met alle salicylzuurderivaten is voorzichtigheid geboden bij patiënten met CARA (overgevoelighedsreacties).

Patiënten met een longziekte, met name astma, dienen zeer zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens een behandelingskuur met mesalazine.

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor preparaten die sulfasalazine bevatten dienen zorgvuldig te worden bewaakt bij het begin van een behandelingskuur met mesalazine. Bij het optreden van acute onverdraagzaamheidsreacties, zoals krampen, acute buikpijn, koorts, hevige hoofdpijn en rash, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

Mesalazine Actavis 500 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 27072		3
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1110	Pag. 3 van 7

#### 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.

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

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. Er zijn aanwijzingen dat door mesalazine het anticoagulerende effect van warfarine kan afnemen.

#### 4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van mesalazine bij zwangere vrouwen. Echter, gegevens van een beperkt aantal gevallen waarbij mesalazine is gebruikt tijdens de zwangerschap duiden niet op bijwerkingen van mesalazine op the zwangerschap of op de gezondheid van de foetus / neonat. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

In één enkel geval waarbij langdurig een hoge dosering mesalazine (2-4 g, oraal) is gebruikt tijdens de zwangerschap, is nierfalen bij de neonat gerapporteerd.

Studies bij dieren met oraal mesalazine tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.


Mesalazine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap, tenzij het mogelijk effect opweegt tegen het risico.

N-acetyl-5-aminosalicylzuur (N-Ac-5-ASA) en in mindere mate mesalazine worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van mesalazine tijdens lactatie. Overgevoeligheidsreacties zoals diarree bij de zuigeling kunnen niet worden uitgesloten. Mesalazine dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven, tenzij het mogelijk effect opweegt tegen het risico. Wanneer de zuigeling last krijgt van diarree, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken


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

Mesalazine Actavis 500 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 27072	 <small>creating value in pharmaceuticals</small>	4
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1110	Pag. 4 van 7

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie en als volgt uitgedrukt:  
 Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ),  
 zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaan klasse Systeem	Frequentie			
	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ )
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie)
Zenuwstelsel-aandoeningen			hoofdpijn, duizeligheid	perifere neuropathie
Hartaandoeningen			Myocarditis, Pericarditis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Allergische en fibrotische long reacties (waaronder dyspnoe, hoest, bronchospasm, alveolitis, pulmonaire eosinophilie, long infiltratie, pneumonitis)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen			buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken	Acute pancreatitis
Nier- en urinewegaandoeningen				vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie
Huid- en onderhuidaandoeningen				Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				myalgie, artralgie
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoelighedsreacties

Mesalazine Actavis 500 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 27072	 <small>creating value in pharmaceuticals</small>	5
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1110	Pag. 5 van 7

				zoals allergisch exantheem, farmacogene koorts, lupus erythematodes syndroom, pancolitis
Lever- en galaandoeningen				afwijkingen van parameters van de leverfunctie (verhoogde concentratie transaminasen en parameters van cholestasen), hepatitis, cholestatische hepatitis
Voortplantingsstelselaandoeningen				oligospermie (reversibel)

#### 4.9 Overdosering

Er zijn zeer beperkte gegevens over overdosering (b.v. door zelfmoordpoging met hoge orale doses mesalazine), die geen renale of levertoxiciteit indiceren.

Door het ontbreken van klinische gegevens is voorzichtigheid geboden, ook ten aanzien van eventuele gastrointestinale effecten. In principe kan men ervan uitgaan dat dezelfde symptomen kunnen optreden die van een salicylaat vergiftiging 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.


Er is geen specifiek antidotum en de behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Maagdarmmiddelen, 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

Mesalazine Actavis 500 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 27072		6
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1110	Pag. 6 van 7

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, colloidaal siliciumdioxide, crospovidon, magnesiumstearaat, methylhydroxypropylcellulose, polyethyleenglycol, methacrylzuur copolymeer, triethylcitraat, talk, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

### 6.3. Houdbaarheid en wijze van opslag

De houdbaarheid van Mesalazine Actavis EC 500 mg, maagsapresistente tabletten is 4 jaar in de originele verpakking. De houdbaarheidsdatum staat op de verpakking vermeld achter de aanduiding "Houdbaar tot" of "exp".


### 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet boven 30 °C bewaren, op een droge plaats. Buiten bereik van kinderen bewaren.

### 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in Nederland in de handel gebracht.

Mesalazine Actavis 500 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 27072		7
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1110	Pag. 7 van 7	

## 6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Geen bijzonderheden.

## 7. NAAM EN PERMANENT ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actavis B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 27072 (Mesalazine Actavis EC 500 mg, maagsapresistente tabletten)

## 9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/ VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10 september 2001

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2, 4.4 t/m 4.9: 31 oktober 2011