

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mezavant, 1200 mg, tabletki dojelitowe o przedłużonym uwalnianiu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 1200 mg mesalazyny (*Mesalazinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa o przedłużonym uwalnianiu.

Czerwono-brązowa, elipsoidalna, powlekana tabletką (o wymiarach 20,5 × 9,5 × 7,5 mm), z wytłoczonym po jednej stronie symbolem S476.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Uzyskanie i podtrzymanie klinicznej i endoskopowej remisji u pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o przebiegu łagodnym do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież (o masie ciała powyżej 50 kg i w wieku 10 lat lub starsze)

Uzyskanie i podtrzymanie klinicznej i endoskopowej remisji u pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o przebiegu łagodnym do umiarkowanego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Mezavant jest przeznaczony do podawania doustnego, raz na dobę. Tabletek nie wolno rozkruszać ani żuć. Tabletki należy przyjmować z jedzeniem.

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

W celu uzyskania remisji: 2,4 g do 4,8 g (dwie do czterech tabletek) należy przyjmować raz na dobę. Największa dawka, 4,8 g na dobę, zalecana jest u pacjentów niereagujących na niższe dawki mesalazyny. Przy stosowaniu największej dawki (4,8 g na dobę) wyniki leczenia należy ocenić po 8 tygodniach.

W celu podtrzymania remisji: 2,4 g (dwie tabletki) należy przyjmować raz na dobę.

Dzieci i młodzież (o masie ciała powyżej 50 kg i w wieku 10 lat lub starsze)

W celu uzyskania remisji (pierwsze 8 tygodni): 2,4 g do 4,8 g (dwie do czterech tabletek) należy przyjmować raz na dobę.

W celu podtrzymania remisji: 2,4 g (dwie tabletki) należy przyjmować raz na dobę.

Tabletek zawierających 1200 mg mesalazyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub mniejszej ani u pacjentów w wieku poniżej 10 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie przeprowadzono swoistych badań dotyczących stosowania mesalazyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na salicylany (w tym mesalazynę) lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR <30 mL/min/1,73 m²) i (lub) ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, włączając nefropatię z minimalnymi zmianami, ostre i (lub) przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek oraz niewydolność nerek, w związku z przyjmowaniem preparatów zawierających mesalazynę i proleki mesalazyny. U pacjentów z potwierdzoną niewydolnością nerek o przebiegu łagodnym do umiarkowanego Mezavant należy stosować z zachowaniem ostrożności. Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przeprowadzić ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia oraz przynajmniej dwa razy w roku podczas trwania leczenia, w oparciu o ocenę kliniczną uwzględniającą wyjściową czynność nerek. **Leczenie mesalazyną należy przerwać w przypadku pogorszenia czynności nerek.**

Pacjenci z przewlekłym zaburzeniem czynności płuc, szczególnie z astmą, są narażeni na wystąpienie reakcji nadwrażliwości i powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Po leczeniu mesalazyną w rzadkich przypadkach zgłaszano poważne nieprawidłowości w składzie krwi (dyskrazję). Jeżeli u pacjenta pojawią się niewyjaśnione krwawienia, siniaczenie, plamica, niedokrwistość, gorączka lub ból gardła, należy przeprowadzić badania hematologiczne. Jeżeli istnieje podejrzenie wystąpienia dyskrazji leczenie należy przerwać (patrz punkty 4.5 i 4.8).

W rzadkich przypadkach zgłaszane były reakcje nadwrażliwości ze strony serca (zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia) wywołane przez mesalazynę przy stosowaniu produktu leczniczego Mezavant i innych produktów zawierających mesalazynę. Należy zachować ostrożność, przepisując ten produkt leczniczy pacjentom w stanie predysponującym do rozwoju zapalenia mięśnia sercowego lub osierdzia. Jeżeli występuje podejrzenie reakcji nadwrażliwości tego typu, nie wolno ponownie wprowadzać do leczenia produktów zawierających mesalazynę.

W związku z leczeniem mesalazyną zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), w tym reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) i toksyczną rozplywną martwicę naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN). Należy przerwać stosowanie mesalazyny, jeśli u pacjenta pojawią się pierwsze objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich reakcji skórnych, takie jak wysypka skórna, zmiany w obrębie błon śluzowych lub inne objawy nadwrażliwości.

Mesalazyna została powiązana z występowaniem ostrego zespołu nietolerancji, który może być trudny do odróżnienia od zaostrzenia zapalnej choroby jelita. Pomimo że dokładna częstość nie została określona, zespół ten występował u 3% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących mesalazyny

lub sulfasalazyny. Objawy to: skurczowy, ostry ból brzucha i krwawa biegunka, czasem gorączka, ból głowy i wysypka. Jeżeli występuje podejrzenie ostrego zespołu nietolerancji, konieczne jest natychmiastowe odstawienie produktów zawierających mesalazynę. Produktów tych nie wolno ponownie wprowadzać do leczenia.

Zgłaszano podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zawierające mesalazynę. Należy zachować ostrożność podczas podawania mesalazyny pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów uczulonych na sulfasalazynę w związku z potencjalnym ryzykiem reakcji nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy sulfasalazyną i mesalazyną.

Organiczna lub czynnościowa niedrożność górnego odcinka układu pokarmowego może opóźnić rozpoczęcie działania produktu leczniczego.

Po zastosowaniu mesalazyny odnotowano przypadki wystąpienia kamicy moczowej, w tym kamieni składających się w 100% z mesalazyny. Podczas leczenia należy przyjmować odpowiednią ilość płynów.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na maksymalną zalecaną dawkę (4 tabletki), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie mesalazyny może prowadzić do fałszywie podwyższonych wyników testów podczas pomiarów normetanefryny w moczu za pomocą chromatografii cieczowej z detekcją elektrochemiczną, w związku z podobieństwem chromatogramów normetanefryny i głównego metabolitu mesalazyny, kwasu N-acetylo-5-aminosalicylowego (N-Ac-5-ASA). Należy brać pod uwagę użycie alternatywnego testu selektywnego do badania stężenia normetanefryny.

Mesalazyna może powodować czerwono-brązowe przebarwienie moczu po kontakcie z wybielaczem podchlorynem sodu (np. w toaletach czyszczonych podchlorynem sodu zawartym w niektórych wybielaczach).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeprowadzono badania interakcji produktu leczniczego Mezavant z innymi produktami leczniczymi u dorosłych zdrowych osób w celu zbadania wpływu mesalazyny na farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania trzech powszechnie stosowanych antybiotyków. Nie występowały klinicznie istotne interakcje mesalazyny z amoksycyliną, metronidazolem i sulfametoksazolem.

Jednakże zgłaszano następujące interakcje w przypadku stosowania produktów leczniczych zawierających mesalazynę.

- Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu mesalazyny i substancji o znanym potencjale nefrotoksycznym, włączając w to niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i azatioprynę, ponieważ może zwiększać to ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony nerek.
- Mesalazyna hamuje metylotransferazę tiopurynową. U pacjentów przyjmujących azatioprynę lub 6-merkaptopurynę i (lub) jakiegokolwiek inne leki o znanym działaniu mielotoksycznym, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu mesalazyny, ponieważ może to zwiększyć potencjalne ryzyko wystąpienia dyskracji krwi, niewydolności szpiku kostnego oraz powiązanych powikłań (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Podawanie z antykoagulantami należącymi do grupy kumaryn, np. warfaryną, może skutkować zmniejszeniem aktywności antykoagulacyjnej. Należy bardzo dokładnie kontrolować czas protrombinowy, jeżeli konieczne jest ich jednoczesne stosowanie.

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Mezavant z jedzeniem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczone doświadczenie stosowania mesalazyny u kobiet w okresie ciąży. Mesalazyna przenika przez barierę łożyska, ale osiąga znacznie niższe stężenie u płodu, niż uzyskiwane w trakcie leczenia u dorosłych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu mesalazyny na przebieg ciąży, rozwój zarodkowy/płodowy, poród lub rozwój poporodowy. Zgłaszano przypadki powikłań (w tym zaburzenia w morfologii krwi, takie jak leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość) u niemowląt, których matki przyjmowały mesalazynę w okresie ciąży. Mesalazyna może być stosowana w okresie ciąży wyłącznie, jeżeli korzyści ze stosowania przeważają nad ryzykiem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania wysokich dawek mesalazyny.

Karmienie piersią

Mesalazyna przenika do mleka ludzkiego w niskich stężeniach. Acetylowana forma mesalazyny przenika do mleka ludzkiego w wyższym stężeniu. Należy zachować ostrożność, stosując mesalazynę podczas karmienia piersią i podawać ją tylko, jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem. Sporadycznie zgłaszano występowanie ostrej biegunki u dzieci karmionych piersią.

Płodność

Dane dotyczące stosowania mesalazyny nie wskazują na trwały wpływ na płodność u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono odpowiednich badań, ale uważa się, że mesalazyna wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w zbiorczej analizie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mezavant na podstawie wyników uzyskanych w badaniach klinicznych, obejmujących 3611 pacjentów, należało zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego) 5,8%, ból brzucha 4,9%, ból głowy 4,5%, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby 2,1%, biegunka 2,0% i nudności 1,9%.

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach u dorosłych oraz z danymi uzyskanymi po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (patrz tabela poniżej). W obrębie każdej grupy działania niepożądane są wymienione zgodnie z częstością występowania przy zastosowaniu następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane związane z leczeniem produktem leczniczym Mezavant		
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane produktu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia*
	Rzadko	Agranulocytoza*

Działania niepożądane związane z leczeniem produktem leczniczym Mezavant		
	Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna*, leukopenia*, neutropenia*, pancytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk twarzy
	Nieznana	Nadwrażliwość*, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy*
	Niezbyt często	Zawroty głowy, senność, drżenie
	Nieznana	Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, neuropatia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ból ucha
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego*, zapalenie osierdzia*
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Ból gardła i krtani*
	Nieznana	Alergiczne zapalenie płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc), skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcia brzucha, ból brzucha*, zapalenie jelita grubego, biegunka*, niestrawność, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, nudności
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, polip odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowy wynik prób wątrobowych* (np. AlAT, AspAT, bilirubina)
	Nieznana	Zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, wysypka skórna*
	Niezbyt często	Trądzik, łysienie, pokrzywka
	Rzadko	Nadwrażliwość na światło
	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona (SJS)*, toksyczna rozplywna martwica naskórka (TEN)*, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Często	Ból stawów, ból pleców
	Niezbyt często	Ból mięśni

Działania niepożądane związane z leczeniem produktem leczniczym Mezavant		
łącznej	Nieznana	Zespół objawów podobnych do tocznia rumieniowatego układowego, zespół toczniopodobny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Niewydolność nerek*
	Nieznana	Śródmiąższowe zapalenie nerek*, zespół nerczycowy*, kamica moczowa*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Oligospermia (odwracalna)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia, zmęczenie, gorączka*

*patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe

Zgłaszano przypadki podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego z towarzyszącym obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego (guz rzekomy mózgu lub łagodne nadciśnienie śródczaszkowe) w związku ze stosowaniem mesalazyny. Niewykryte zaburzenie może spowodować zawężenie pola widzenia i prowadzić do trwałej utraty wzroku. W przypadku wystąpienia tego zespołu należy przerwać leczenie mesalazyną.

Nadwrażliwość na światło

Cięższe reakcje notowano u pacjentów z wcześniej występującymi schorzeniami skóry, takimi jak atopowe zapalenie skóry i wyprysk atopowy.

Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna rozplywna martwica naskórka (TEN)

W związku z leczeniem mesalazyną zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs), w tym reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczną rozplywną martwicę naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Mezavant jest aminosalicylanem. Objawy toksyczności salicylanów to: szum uszny, zawroty głowy, ból głowy, dezorientacja, senność, obrzęk płuc, odwodnienie w wyniku pocenia się, biegunki i wymioty, hipoglikemia, hiperwentylacja, zaburzenia równowagi elektrolitowej i pH krwi oraz hipertermia.

Konwencjonalne leczenie toksyczności salicylanów może przynieść korzystne efekty w przypadkach ostrego przedawkowania. Hipoglikemia, zaburzenia równowagi płynowej i elektrolitowej powinny zostać wyrównane przez zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy utrzymać właściwą czynność nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Kwas aminosalicylowy i podobne substancje. Kod ATC: A07E C02

Mechanizm działania

Mesalazyna jest aminosalicylanem. Mechanizm działania mesalazyny nie jest w pełni poznany, ale wydaje się ona mieć miejscowe działanie przeciwzapalne na komórki nabłonka okrężnicy. Produkcja metabolitów kwasu arachidonowego przez błonę śluzową, zarówno na drodze cyklooksygenazy, jak i lipooksygenazy, jest zwiększona u pacjentów z chroniczną chorobą zapalną jelita i możliwe jest, że mesalazyna łagodzi stan zapalny poprzez blokowanie cyklooksygenazy i hamowanie produkcji prostaglandyny w okrężnicy. Mesalazyna ma możliwość hamowania aktywności czynnika jądrowego kappa B (NFκB), a w konsekwencji produkcji kluczowych prozapalnych cytokin. W ostatnim czasie wysunięto hipotezę, że zaburzenie czynności receptorów jądrowych PPAR-γ (forma γ receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów) może mieć związek z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Agoniści receptora PPAR-γ wykazują się skutecznością we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, a zebrane dowody wskazują, że w mechanizmie działania mesalazyny mogą pośredniczyć receptory PPAR-γ.

Działanie farmakodynamiczne

Tabletka produktu leczniczego Mezavant zawiera rdzeń z mesalazyny (kwasu 5-aminosalicylowego) 1,2 g w systemie MMX (multi-matrix system). Układ ten jest pokryty przez kopolimer kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu (1:1) i kopolimer kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu (1:2), które zostały tak zaprojektowane, aby opóźnić uwalnianie mesalazyny do momentu ekspozycji na pH ok 7.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Mezavant był badany w dwóch jednakowo zaprojektowanych badaniach fazy III, kontrolowanych z wykorzystaniem placebo (SPD476-301 i SPD476-302) u 623 losowo wybranych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o przebiegu łagodnym do umiarkowanego. Mezavant w dawce 2,4 g/dobę i 4,8 g/dobę podawany z jedzeniem wykazuje statystycznie większą skuteczność niż placebo, mierzoną liczbą pacjentów, u których doszło do remisji objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po 8 tygodniach leczenia. Używając Wskaźnika Aktywności Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. Ulcerative Colitis Disease Activity Index, UC-DAI), remisja została zdefiniowana jako wynik ≤ 1 , z wynikiem równym 0 dla krwawienia z odbytnicy, częstości oddawania stolca i przynajmniej jednopunktowym obniżeniem wyniku sigmoidoskopii w stosunku do wyniku wyjściowego. W badaniu SPD476-302 zastosowano komparator, mesalazynę o zmodyfikowanym uwalnianiu zależnym od pH 7, w dawce 2,4 g na dobę (0,8 g, 3 razy na dobę), jako wewnętrzną grupę porównawczą. Analizując główną zmienną remisji, uzyskano następujące wyniki:

Badanie SPD476-301 (n=262[#])				
	Placebo	Mezavant 2,4 g na dobę w dwóch podzielonych dawkach	Mezavant 4,8 g na dobę, raz na dobę	
% pacjentów w remisji	12,9	34,1*	29,2*	
Badanie SPD476-302 (n=341[#])				
	Placebo	Mezavant 2,4 g na dobę, raz na dobę	Mezavant 4,8 g na dobę, raz na dobę	Mesalazyna o zmodyfikowanym uwalnianiu zależnym od pH 7, w dawce 2,4 g na dobę, w trzech podzielonych dawkach
% pacjentów w remisji	22,1	40,5*	41,2*	32,6 ^{NS}

[#]W oparciu o grupę z zamiarem leczenia (ITT, ang. intent-to-treat); * Statystyczna różnica w stosunku do placebo ($p < 0,025$); ^{NS} Nieistotne ($p > 0,05$)

W celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Mezavant w podwójnie zaślepionym leczeniu, zarówno w fazie ostrej (ang. Double-Blind Acute, DBA), jak i w fazie leczenia podtrzymującego (ang. Double-Blind Maintenance, DBM), przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych w populacji 107 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat (włącznie) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o przebiegu łagodnym do umiarkowanego. Uczestnicy otrzymywali niską lub wysoką dawkę mesalazyny obliczoną na podstawie masy ciała w czterech przedziałach wagowych: 18 kg do \leq 23 kg ($n = 3$), > 23 kg do \leq 35 kg ($n = 9$), > 35 kg do \leq 50 kg ($n = 29$) oraz > 50 kg do \leq 90 kg ($n = 66$). Niska dawka wynosiła od 900 mg/dobę do 2400 mg/dobę, natomiast dawka wysoka wynosiła od 1800 mg/dobę do 4800 mg/dobę. Skutki kliniczne stosowania tabletek zawierających 1200 mg mesalazyny oceniono u 66 uczestników o masie ciała > 50 kg do \leq 90 kg w wieku od 10 do 17 lat.

Pierwszorzędowy punkt końcowy faz podwójnie zaślepionego leczenia zdefiniowano w kategoriach odpowiedzi klinicznej. Odpowiedź kliniczną zdefiniowano, używając częściowego Wskaźnika Aktywności Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. Ulcerative Colitis Disease Activity Index, UC-DAI), jako częściowy wynik ≤ 1 , z wynikiem równym 0 dla krwawienia z odbytnicy $i \leq 1$ dla częstości oddawania stolca oraz PGA = 0.

Odpowiedź kliniczną uzyskano po 8 tygodniach podwójnie zaślepionego leczenia w fazie ostrej (DBA) u 37% uczestników w grupie otrzymującej niską dawkę, w porównaniu do 65,4% uczestników w grupie otrzymującej wysoką dawkę. Wskaźniki odpowiedzi w 8. tygodniu w tych grupach dawkowania wyniosły odpowiednio 50,0% i 56,3% u pacjentów o masie ciała > 50 kg do \leq 90 kg, którzy otrzymywali tabletki zawierające 1200 mg mesalazyny. W grupie otrzymującej podwójnie zaślepienie leczenie podtrzymujące (DBM) odpowiedź kliniczną uzyskano po upływie 26 tygodni u 54,8% uczestników w grupie przyjmującej niską dawkę, w porównaniu do 53,3% uczestników przyjmujących wysoką dawkę. Wskaźniki odpowiedzi w 26. tygodniu wyniósł 50% w obu grupach dawkowania u pacjentów o masie ciała > 50 kg do \leq 90 kg, którzy otrzymywali tabletki zawierające 1200 mg mesalazyny. Badanie nie dało możliwości oceny różnic pomiędzy stosowaniem niskiej i wysokiej dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mechanizm działania mesalazyny (5-ASA) nie został w pełni poznany, ale wydaje się mieć charakter miejscowy, dlatego też kliniczna skuteczność mesalazyny nie koreluje z profilem farmakokinetycznym. Główny szlak klirensu mesalazyny przebiega poprzez metabolizm do kwasu N-acetylo-5-aminosalicylowego (N-Ac-5-ASA), który jest farmakologicznie nieaktywny.

Wchłanianie

Badania gamma-scyntygraficzne wykazały, że pojedyncza dawka 1,2 g mesalazyny przechodzi szybko, w postaci niezmienionej, przez górny odcinek układu pokarmowego u zdrowych ochotników będących na czczo. Obrazy scyntygraficzne pokazały drogę znakowanego radioaktywnie znacznika przez okrężnicę, wskazując, że mesalazyna rozprzestrzeniła się w tym regionie układu trawiennego. Całkowity rozpad mesalazyny i całkowite usunięcie mesalazyny nastąpiło po około 17,4 godziny.

Całkowite wchłanianie mesalazyny z produktu leczniczego w dawce 2,4 g lub 4,8 g, podawanego raz na dobę przez 14 dni zdrowym ochotnikom, wynosiło około 21-22% podanej dawki.

W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, mesalazyna w dawkach 1,2 g, 2,4 g i 4,8 g była podawana zdrowym ochotnikom na czczo. Stężenie mesalazyny w osoczu było wykrywalne po 2 godzinach (mediana) i osiągało maksimum po 9 – 12 godzinach (mediana), zależnie od badanej dawki. Parametry farmakokinetyczne są bardzo zróżnicowane pomiędzy badanymi. Ogólnoustrojowa ekspozycja na mesalazynę, rozpatrywana w kategoriach pola pod krzywą (AUC) zależności stężenia w osoczu od czasu, była proporcjonalna do dawki i wynosiła pomiędzy 1,2 g i 4,8 g. Maksymalne stężenie mesalazyny w osoczu (C_{max}) wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki, przy dawkach pomiędzy 1,2 g i 2,4 g i w mniejszym stopniu niż proporcjonalnie dla dawek pomiędzy 2,4 g i 4,8 g. Wielkość dawki była normalizowana na wartość dla 4,8 g, reprezentującą średnio 74% wartości dla 2,4 g, w oparciu o średnie geometryczne.

W badaniach farmakokinetycznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym podawano 56 zdrowym ochotnikom mesalazynę w dawkach 2,4 g i 4,8 g, ze zwykle spożywanym posiłkiem. Obecność mesalazyny w osoczu była wykrywana po 4 godzinach, osiągając maksymalne stężenie przed upływem 8 godzin od podania pojedynczej dawki. W stanie stacjonarnym (osiągającym zwykle po 2 dniach podawania), kumulacja 5-ASA, odpowiednio dla dawek 2,4 g i 4,8 g, była 1,1- do 1,4-krotnie większa niż oczekiwana na podstawie farmakokinetyki pojedynczej dawki.

Podanie pojedynczej dawki mesalazyny w ilości 4,8 g z wysokotłuszczowym posiłkiem skutkowało dalszym opóźnieniem wchłaniania. Stężenia mesalazyny w osoczu były wykrywalne po około 4 godzinach od podania dawki. Jednakże, wysokotłuszczowe posiłki wpływały na podwyższone narażenie ogólnoustrojowe na mesalazynę (średnie C_{max} o 91%; średnia wartość AUC o 16%) w porównaniu do wyników uzyskanych na czczo. Mesalazyna była podawana z jedzeniem podczas badań klinicznych III fazy.

W badaniach farmakokinetycznych po podaniu jednorazowym, podano 71 zdrowym ochotnikom płci męskiej i żeńskiej [28 młodym (18-35 lat); 28 w podeszłym wieku (65-75 lat) i 15 w podeszłym wieku (> 75 lat)] na czczo dawkę 4,8 g mesalazyny. Stwierdzono, że im badany był starszy, tym większe ogólnoustrojowe narażenie (do około 2 razy w odniesieniu do AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ i C_{max}) na mesalazynę i jej metabolit - kwas N-acetylo-5-aminosalicylowy, ale wiek pacjenta nie wpływał na odsetek wchłoniętej mesalazyny. Im badany był starszy, tym wolniejsza eliminacja mesalazyny z organizmu, przy czym obserwowano duże zróżnicowanie pomiędzy badanymi. Ogólnoustrojowa ekspozycja u poszczególnych badanych była odwrotnie skorelowana z czynnością nerek, którą oceniano na podstawie szacunkowego klirensu kreatyniny.

W wielośrodowym, otwartym badaniu fazy I (SPD476-112) prowadzonym u dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) z rozpoznaniem wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego dawkowanie mesalazyny było stratyfikowane według masy ciała. Uczestnicy zostali zrandomizowani do jednej z 3 możliwych grup leczenia: 30, 60 oraz 100 mg/kg mc./dobę. Uczestnicy otrzymywali całkowitą dawkę od 900 do 4800 mg mesalazyny na dobę przez 7 dni.

Stan równowagi farmakokinetycznej został osiągnięty w 5. dniu podawania w przypadku wszystkich dawek. W 7. dniu narażenie ogólnoustrojowe na 5-ASA, mierzone na podstawie średnich wartości AUC_{ss} i $C_{max,ss}$, zwiększyło się proporcjonalnie do dawki mesalazyny w zakresie od 30 do 60 mg/kg mc./dobę. W zakresie dawek od 60 do 100 mg/kg mc./dobę narażenie ogólnoustrojowe na mesalazynę zwiększało się nieproporcjonalnie. Średni odsetek wchłoniętej mesalazyny (określony na

podstawie ilości wydalonej z moczem) był podobny w przypadku dawek 30 i 60 mg/kg mc./dobę, stanowiąc odpowiednio 29,4% i 27,0%. Podobne wyniki uzyskano w poprzednim badaniu prowadzonym u osób dorosłych (SPD476-105), gdzie odsetek wchłoniętej mesalazyny znajdował się w zakresie 17-22% w przypadku mężczyzn oraz 24-32% w przypadku kobiet.

Przy narażeniu ogólnoustrojowym na 5-ASA po podaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę odsetek wchłoniętej mesalazyny był mniejszy (22,1%). Nie odnotowano zauważalnej różnicy w narażeniu ogólnoustrojowym na 5-ASA (oraz N-Ac-5-ASA) pomiędzy populacją dzieci (w wieku od 5 do 12 lat) a młodzieżą (w wieku od 13 do 17 lat) przy dawkowaniu określonym na podstawie masy ciała (tj. mg/kg mc.).

Dystrybucja

Po podaniu dawki produktu leczniczego profil dystrybucji mesalazyny jest przypuszczalnie taki sam jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających mesalazynę. Mesalazyna ma stosunkowo niski poziom dystrybucji, około 18 L, potwierdzając minimalną penetrację pozanaczyniową leku dostępnego ogólnoustrojowo. 43% mesalazyny i 78 - 83% N-acetylo-5-aminosalicylanu wiąże się z białkami osocza, jeżeli stężenie w osoczu *in vitro* wynosi odpowiednio do 2,5 µg/mL i do 10 µg/mL.

Metabolizm

Jedynym głównym metabolitem mesalazyny jest kwas N-acetylo-5-aminosalicylowy, który jest farmakologicznie nieaktywny. Jego tworzenie jest związane z aktywnością N-acetylotransferazy-1 (NAT-1) w wątrobie i w cytozolu komórek nabłonka jelita.

Eliminacja

Eliminacja wchłoniętej mesalazyny zachodzi głównie przez nerki, po zmetabolizowaniu do kwasu N-acetylo-5-aminosalicylowego (acetylacji). Jednakże macierzysty lek jest również w ograniczonym stopniu wydalany z moczem. Przy wchłonięciu dawki rzędu 21 - 22%, w stanie stabilnym po 24 godzinach mniej niż 8% zostało wydalone w niezmienionej formie w moczu, w porównaniu z większym niż 13% wydalaniu dla kwasu N-acetylo-5-aminosalicylowego. Obserwowany, średni okres półtrwania mesalazyny i jej głównego metabolitu po podaniu 2,4 g i 4,8 g mesalazyny, wynosił średnio: 7 - 9 godzin i 8 - 12 godzin.

U pacjentów dorosłych średni klirens nerkowy (CL_R) wynosił 1,8 L/godz. i 2,9 L/godz. dla pojedynczych dawek wynoszących odpowiednio 2,4 g i 4,8 g, a w dniu 14. dla dawek wielokrotnych, był nieznacznie wyższy: 5,5 L/godz. oraz 6,4 L/godz. dla 2,4 g/dobę i 4,8 g/dobę. Średni klirens nerkowy metabolitu był wyższy i wynosił około 12-15 L/godz. po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych mesalazyny w ilości 2,4 g/dobę oraz 4,8 g/dobę.

U dzieci i młodzieży, średni klirens nerkowy 5-ASA w stanie stacjonarnym wynosił około 5,0-6,5 L/godz. (83-108 mL/min), a więc był podobny do obserwowanego u dorosłych ochotników. Zaobserwowano trend w postaci zmniejszania się CL_R wraz ze zwiększeniem dawki, a poszczególne dane szacunkowe CL_R były bardzo zmienne. Średni CL_R w przypadku N-Ac-5-ASA wyniósł 10,0-16,2 L/godz. (166-270 mL/min), z tendencją do zmniejszania się wraz ze zwiększaniem dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących mesalazynę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na mesalazynę wzrastała do dwóch razy u badanych osób w podeszłym wieku (> 65 lat, z przeciętnym klirensiem kreatyninowym wynoszącym 68 - 76 mL/min) w stosunku do młodszych badanych dorosłych (18 - 35 lat, przeciętny klirens kreatyninowy 124 mL/min), po podaniu pojedynczej dawki 4,8 g mesalazyny.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja ogólnoustrojowa u poszczególnych badanych była odwrotnie skorelowana z czynnością nerek, ocenianą na podstawie szacowanego klirensu kreatyninowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie prowadzono badań farmakokinetycznych u osób w podeszłym wieku.

W praktyce klinicznej należy rozważyć potencjalny wpływ na bezpieczeństwo stosowania mesalazyny w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Ponadto, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w związku ze zmniejszeniem współczynnika eliminacji i zwiększeniem ogólnoustrojowego stężenia mesalazyny, istnieje ryzyko nefrotoksycznych reakcji niepożądanych (patrz punkt 4.4).

W innych badaniach klinicznych mesalazyny wartość AUC dla mesalazyny w osoczu była dwukrotnie wyższa u kobiet niż u mężczyzn.

W oparciu o ograniczone dane farmakokinetyczne, farmakokinetyka 5-ASA i N-Ac-5-ASA jest porównywalna pomiędzy badanymi rasy kaukaskiej i badanymi pochodzenia latynoskiego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Karmeloza sodowa

Wosk Carnauba

Kwas stearynowy

Krzemionka koloidalna uwodniona

Karboksymetyłokrobia sodowa (Typ A)

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka

Talk

Kopolimer kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu (1:1)

Kopolimer kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu (1:2)

Trietylu cytrynian

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry wykonane z Poliamidu/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 60 lub 120 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18801

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 stycznia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2023