

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mezavant 1200 mg, γαστροανθεκτικά δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1200 mg μεσαλαζίνη (mesalazine).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικά δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Καστανοκόκκινο, ελλειψοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει χαραγή στη μία όψη με την ένδειξη S476.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για την επαγωγή κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια, ενεργή ελκώδη κολίτιδα. Για τη διατήρηση της ύφεσης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Mezavant ενδείκνυται για χορήγηση από το στόμα εφάπαξ ημερησίως. Τα δισκία δεν πρέπει να θρυμματίζονται ή να μασιούνται και θα πρέπει να λαμβάνονται με φαγητό.

#### Ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων (>65 ετών)

Για επαγωγή της ύφεσης: Πρέπει να χορηγούνται 2,4 έως 4,8 g (δύο έως τέσσερα δισκία) εφάπαξ ημερησίως. Η μέγιστη δόση των 4,8 g/ημέρα συνιστάται για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε μικρότερες δόσεις μεσαλαζίνης. Όταν χρησιμοποιείται η μέγιστη δόση (4,8 g/ημέρα) η επίδραση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται σε 8 εβδομάδες.

Για διατήρηση της ύφεσης: Πρέπει να χορηγούνται 2,4 g (δύο δισκία) εφάπαξ ημερησίως.

#### Παιδιά και έφηβοι:

Το Mezavant δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες του Mezavant σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### 4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό υπερευαισθησίας σε σαλικυλικά (συμπεριλαμβανομένης της μεσαλαζίνης) ή σε κάποιο από τα έκδοχα του Mezavant.

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) και/ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αναφορές νεφρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της νεφροπάθειας ελάχιστης αλλοίωσης, οξεία / χρόνια διάμεση νεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια έχουν συσχετιστεί με παρασκευάσματα που περιέχουν μεσαλαζίνη και προφάρμακα της μεσαλαζίνης. Το Mezavant πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται να γίνεται αποτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και τουλάχιστον δύο φορές το χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ασθενείς με χρόνια ανεπάρκεια πνευμονικής λειτουργίας, ειδικά με άσθμα, κινδυνεύουν να εμφανίσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Έχουν αναφερθεί σπανίως σοβαρές δυσκρασίες του αίματος μετά από θεραπεία με μεσαλαζίνη. Εάν ο ασθενής παρουσιάσει ανεξήγητη αιμορραγία, μώλωπες, πορφύρα, αναιμία, πυρετό ή κνύαξη, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν αιματολογικές εξετάσεις. Εάν υπάρχει υποψία δυσκρασίας αίματος, η θεραπεία θα πρέπει να τερματιστεί. (Βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Προκαλούμενες από τη μεσαλαζίνη καρδιακές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα) έχουν αναφερθεί σπάνια με Mezavant και με άλλα παρασκευάσματα που περιέχουν μεσαλαζίνη. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στη συνταγογράφηση αυτού του φαρμάκου σε ασθενείς με προδιάθεση ανάπτυξης μυοκαρδίτιδας ή περικαρδίτιδας. Εάν υπάρχει υποψία για αντίδραση υπερευαισθησίας αυτής της μορφής, δεν πρέπει να δοθούν ξανά σκευάσματα που περιέχουν μεσαλαζίνη.

Η μεσαλαζίνη έχει συσχετιστεί με ένα σύνδρομο οξείας δυσανεξίας που μπορεί να είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί από αναζωπύρωση της φλεγμονώδους ασθένειας των εντέρων. Αν και η ακριβής συχνότητα εμφάνισης δεν έχει καθοριστεί, έχει παρουσιαστεί στο 3% των ασθενών σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με μεσαλαζίνη ή σουλφασαλαζίνη (sulphasalazine). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κράμπες, οξύ κοιλιακό πόνο και αιμορραγική διάρροια, κάποιες φορές πυρετό, κεφαλαλγία και εξάνθημα. Εάν υπάρχει υποψία συνδρόμου οξείας δυσανεξίας, απαιτείται άμεση διακοπή της θεραπείας και δεν πρέπει να δοθούν ξανά σκευάσματα που περιέχουν μεσαλαζίνη.

Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λαμβάνουν παρασκευάσματα που περιέχουν μεσαλαζίνη. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Mezavant σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Θα πρέπει να δοθεί προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών που έχουν αλλεργία στη σουλφασαλαζίνη λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου διασταυρούμενων αντιδράσεων ευαισθησίας μεταξύ της σουλφασαλαζίνης και της μεσαλαζίνης.

Οργανική ή λειτουργική απόφραξη στην άνω γαστρεντερική οδό ενδέχεται να καθυστερήσει την έναρξη της δράσης του προϊόντος.

##### Παρέμβαση στις εργαστηριακές εξετάσεις

Η χρήση μεσαλαζίνης ενδέχεται να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένα αποτελέσματα δοκιμασιών όταν μετράται η νορμετανεφρίνη ούρων μέσω υγρής χρωματογραφίας με ηλεκτροχημική ανίχνευση, εξαιτίας της ομοιότητας στα χρωματογραφήματα του κύριου μεταβολίτη της νορμετανεφρίνης και της μεσαλαζίνης, του N-ακετυλοαμινοσαλικυλικού οξέος (N-Ac-5-ASA). Ένας διαφορετικός επιλεκτικός προσδιορισμός για τη νορμετανεφρίνη θα πρέπει να μελετηθεί.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή ενήλικα άτομα έχουν πραγματοποιηθεί με το Mezavant προκειμένου να διερευνηθεί οποιαδήποτε επίδραση του Mezavant στην φαρμακοκινητική και την ασφάλεια τριών κοινώς χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών. Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις του Mezavant με αμοξυκιλλίνη, μετρονιδαζόλη ή σουλφαμεθοξαζόλη.

Ωστόσο, οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων έχουν αναφερθεί για προϊόντα που περιέχουν μεσαλαζίνη.

- Συνιστάται προσοχή στην περίπτωση συγχορήγησης μεσαλαζίνης με γνωστούς νεφροτοξικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και της αζαθιοπρίνης (azathioprine) καθώς ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα νεφρά.
- Η μεσαλαζίνη αναστέλλει τη μεθυλτρανσφεράση της θειοπουρίνης (thiopurine methyltransferase). Σε ασθενείς που λαμβάνουν αζαθιοπρίνη (azathioprine) ή 6-μερκαπτοπουρίνη (6-mercaptopurine) συνιστάται προσοχή στην περίπτωση συγχορήγησης μεσαλαζίνης καθώς ενδέχεται να αυξηθεί το ενδεχόμενο δυσκρασίας του αίματος (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Η χορήγηση με αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης, π.χ. βαρφαρίνη, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αντιπηκτική δραστηριότητα. Ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να παρακολουθείται στενά αν ο συνδυασμός αυτός είναι αναγκαίος.

Συνιστάται η χορήγηση του Mezavant με φαγητό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Η περιορισμένη εμπειρία με τη μεσαλαζίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν υποδεικνύει κανένα αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών που να προκαλούνται από το φάρμακο. Η μεσαλαζίνη διεισδύει στον πλακούντα, αλλά παρέχει εμβρυϊκές συγκεντρώσεις πολύ μικρότερες από αυτές που εμφανίζονται στη θεραπευτική χρήση σε ενήλικους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιδράσεις της μεσαλαζίνης στην εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Η μεσαλαζίνη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν είναι σαφώς αναγκαίο. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις μεσαλαζίνης.

##### Θηλασμός

Η μεσαλαζίνη απεκκρίνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα. Η ακετυλιωμένη μορφή της μεσαλαζίνης απεκκρίνεται σε υψηλότερη συγκέντρωση στο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή εάν η μεσαλαζίνη χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία και μόνο εφόσον τα οφέλη ξεπερνούν σε σπουδαιότητα τους κινδύνους. Σε βρέφη που θηλάζουν αναφέρθηκαν σποραδικά επεισόδια οξείας διάρροιας.

##### Γονιμότητα

Δεδομένα σχετικά με τη μεσαλαζίνη δεν εμφανίζουν καμία μόνιμη επίδραση στην ανδρική γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Mezavant θεωρείται ότι έχει ασήμαντη επίδραση σε αυτές τις ικανότητες.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) εντός της κοινή ανάλυσης ασφάλειας κλινικών μελετών με Mezavant, συμπεριλαμβάνοντας 3.611 ασθενείς, ήταν η κολίτιδα (συμπεριλαμβάνοντας την ελκώδη κολίτιδα) 5,8%, το κοιλιακό άλγος 4,9%, η κεφαλαλγία 4,5%, η μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας 2,1%, η διάρροια 2,0%, και η ναυτία 1,9%.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγράφονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (βλ. πίνακα παρακάτω). Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγράφονται υπό επικεφαλίδες συχνότητας χρησιμοποιώντας τις κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) που σχετίζονται με το Mezavant</b>		
<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Κατηγορία συχνότητας εμφάνισης</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Θρομβοπενία*
	Σπάνιες	Ακοκκιοκυττάρωση*
	Μη γνωστές	Απλαστική αναιμία*, λευκοπενία*, ουδετεροπενία*, πανκυτοπενία*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Οίδημα προσώπου
	Μη γνωστές	Υπερευαισθησία*, αναφυλακτική καταπληξία, αγγειοοίδημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία*
	Όχι συχνές	Ζάλη, υπνηλία, τρόμος
	Μη γνωστές	Ενδοκρανιακή πίεση αυξημένη, νευροπάθεια
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ωταλγία
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία
	Μη γνωστές	Μυοκαρδίτιδα*, περικαρδίτιδα*
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση
	Όχι συχνές	Υπόταση

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) που σχετίζονται με το Mezavant</b>		
<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Κατηγορία συχνότητας εμφάνισης</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου</b>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος*
	Μη γνωστές	Πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονίας, αλλεργικής κυψελίτιδας, ηωσινοφιλικής πνευμονίας), βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Κοιλιακή διάταση, κοιλιακό άλγος*, κολίτιδα, διάρροια*, δυσπεψία, έμετος, μετεωρισμός, ναυτία
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα, πολύποδας του ορθού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας * (π.χ. ALT, AST, χολερυθρίνη)
	Μη γνωστές	Ηπατίτιδα, χολολιθίαση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Κνησμός, εξάνθημα*
	Όχι συχνές	Ακμή, αλωπεκία, κνίδωση
	Σπάνιες	Φωτοευαισθησία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία, οσφυαλγία
	Όχι συχνές	Μυαλγία
	Μη γνωστές	Σύνδρομο τύπου συστηματικού ερυθματώδη λύκου, σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες	Νεφρική ανεπάρκεια*
	Μη γνωστές	Διάμεση νεφρίτιδα*, νεφρωτικό σύνδρομο*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη γνωστές	Ολιγοσπερμία (αναστρέψιμη)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία*

\*Βλ. παράγραφο 4.4.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:

##### *Ενδοκρανιακή πίεση αυξημένη*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης με οίδημα οπτικής θηλής (ψευδοόγκος εγκεφάλου ή καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση) με τη χρήση μεσαλαζίνης. Εάν δεν ανιχνευθεί, η πάθηση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό του οπτικού πεδίου και ενδέχεται να

εξελιχθεί σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η μεσαλαζίνη θα πρέπει να διακοπεί, σε περίπτωση που εμφανιστεί το σύνδρομο αυτό.

#### Φωτοευαισθησία

Έχουν αναφερθεί πιο σοβαρές αντιδράσεις σε ασθενείς με προϋπάρχουσες δερματικές παθήσεις όπως ατοπική δερματίτιδα και ατοπικό έκζεμα.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: +357 22608649

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

1

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Το Mezavant είναι αμινοσαλικυλικό και οι ενδείξεις τοξικότητας από σαλικυλικά περιλαμβάνουν εμβοή ώτων, ίλιγγο, κεφαλαλγίες, σύγχυση, υπνηλία, πνευμονικό οίδημα, αφυδάτωση ως αποτέλεσμα εφίδρωσης, διάρροια και έμετο, υπογλυκαιμία, υπεραερισμό, διαταραχή στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και του pH του αίματος και υπερθερμία.

Η συμβατική θεραπεία για τοξικότητα σαλικυλικών μπορεί να είναι επωφελής στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας. Η υπογλυκαιμία και η διαταραχή υγρών και ηλεκτρολυτών θα πρέπει να διορθωθεί με χορήγηση κατάλληλης θεραπείας. Θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής νεφρική λειτουργία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αμινοσαλικυλικό οξύ και παρόμοιοι παράγοντες

Κωδικός ATC: A07E C02

#### Μηχανισμός δράσης

Η μεσαλαζίνη είναι ένα αμινοσαλικυλικό οξύ. Ο μηχανισμός δράσης της μεσαλαζίνης δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά φαίνεται να έχει τοπική αντιφλεγμονώδη επίδραση στα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου. Η βλεννώδης παραγωγή μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος μέσω των οδών κυκλοοξυγενάσης και λιποξυγενάσης είναι αυξημένη σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νόσο

των εντέρων και είναι πιθανό η μεσαλαζίνη να μειώνει τη φλεγμονή, εμποδίζοντας την παραγωγή κυκλοξυγενάσης και αναστέλλοντας την παραγωγή προσταγλαδίνης στο κόλον. Η μεσαλαζίνη έχει τη δυνατότητα αναστολής της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NFκΒ) και συνεπώς της παραγωγής βασικών προφλεγμονωδών κυτοκινών. Τελευταία, έχει προταθεί ότι η ανεπάρκεια των πυρηνικών υποδοχέων PPAR-γ, (γ-μορφή των ενεργοποιημένων από πολλαπλασιαστές υποδοχέων υπεροξυσωματίων) μπορεί να ευθύνεται για την ελκωτική κολίτιδα. Οι αγωνιστές υποδοχέων PPAR-γ έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στην ελκωτική κολίτιδα και συσσωρεύονται ενδείξεις ότι ο μηχανισμός δράσης της μεσαλαζίνης μπορεί να διαμεσολαβείται από υποδοχείς PPAR-γ.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το δισκίο Mezavant περιέχει έναν πυρήνα μεσαλαζίνης (5-αμινοσαλικυλικό οξύ) 1,2g, διαμορφωμένο σε ένα σύστημα πολλαπλών μητρών. Αυτό το σύστημα είναι επικαλυμμένο με Μεθακρυλικό Οξύ – Συμπολυμερές Μεθυλομεθακρυλικού Εστέρα (1:1) και Μεθακρυλικό Οξύ – Συμπολυμερές Μεθυλομεθακρυλικού Εστέρα (1:2), που είναι σχεδιασμένα για να καθυστερούν την απελευθέρωση μεσαλαζίνης έως την έκθεση του δισκίου σε περίπου pH 7.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το Mezavant ερευνήθηκε σε δύο παρόμοια σχεδιασμένες, φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (SPD476-301 και SPD476-302) σε 623 τυχαιοποιημένους ασθενείς με ήπια έως μέτρια, ενεργή ελκώδη κολίτιδα. Η χορήγηση Mezavant 2,4g/ημέρα και 4,8g/ημέρα χορηγούμενο με φαγητό σημείωσε στατιστική υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών που παρουσίασαν ύφεση από ελκώδη κολίτιδα μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων.

Χρησιμοποιώντας το Δείκτη Δραστηριότητας Ελκωτικής Κολίτιδας (UC-DAI) η ύφεση καθορίστηκε ως βαθμολογία UC-DAI  $\leq 1$  με βαθμολογία 0 για αιμορραγία του ορθού και συχνότητα αφόδευσης και τουλάχιστον 1 μονάδα μείωση στη βαθμολογία σιγμοειδοσκόπησης από τη βάση αναφοράς. Η μελέτη SPD476-302 περιλάμβανε ένα μέσο σύγκρισης, τροποποιημένη αποδέσμευση μεσαλαζίνης pH7-εξαρτώμενη σε 2,4g/ημέρα (0,8g χορηγούμενα σε 3 διαιρεμένες δόσεις) ως τμήμα εσωτερικής αναφοράς της μελέτης. Στην κύρια μεταβλητή της ύφεσης, επιτεύχθηκαν τ' ακόλουθα αποτελέσματα:

<b>Μελέτη SPD476-301 (n=262<sup>#</sup>)</b>				
	Εικονικό φάρμακο	Mezavant 2,4g/ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις	Mezavant 4,8g/ημέρα εφάπαξ ημερησίως	
% ασθενών σε ύφεση	12,9	34,1*	29,2*	
<b>Μελέτη SPD476-302 (n=341<sup>#</sup>)</b>				
	Εικονικό φάρμακο	Mezavant 2,4g/ημέρα εφάπαξ ημερησίως	Mezavant 4,8g/ημέρα εφάπαξ ημερησίως	Μεσαλαζίνη pH7-εξαρτώμενη τροποποιημένης αποδέσμευσης, 2,4g/ημέρα σε τρεις διαιρεμένες δόσεις
% ασθενών σε ύφεση	22,1	40,5*	41,2*	32,6 <sup>NS</sup>

<sup>#</sup>Με βάση τον πληθυσμό ITT, \*Στατιστικά διαφορετικό από εικονικό φάρμακο (p<0,025), <sup>NS</sup> Ασήμαντο (p>0,05)

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Ο μηχανισμός δράσης της μεσαλαζίνης (5-ASA) δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά φαίνεται ότι το φάρμακο δρα τοπικά και επομένως, η κλινική αποτελεσματικότητά του Mezavant δεν συσχετίζεται με το φαρμακοκινητικό προφίλ. Μία κύρια οδός κάθαρσης της μεσαλαζίνης είναι μέσω του μεταβολισμού σε N-ακετυλο-5-αμινοσαλικυλικό οξύ (Ac-5-ASA), το οποίο είναι φαρμακολογικά ανενεργό.

#### Απορρόφηση

Μελέτες με γάμμα-σπινθηρογράφημα έχουν δείξει ότι μια απλή δόση Mezavant 1,2g διήλθε ταχύτατα και ανέπαφο μέσω της άνω γαστρεντερικής οδού υγιών εθελοντών που δεν είχαν λάβει τροφή. Οι εικόνες του σπινθηρογραφήματος έδειξαν ίχνη ενός ραδιοσημασμένου ιχνηθέτη μέσω του κόλου, υποδηλώνοντας ότι η μεσαλαζίνη είχε διασκορπιστεί σε ολόκληρη αυτή την περιοχή της γαστρεντερικής οδού. Πλήρης αποδόμηση του Mezavant και πλήρης απελευθέρωση μεσαλαζίνης προέκυψε μετά από περίπου 17,4 ώρες.

Η ολική απορρόφηση μεσαλαζίνης από το Mezavant 2,4g ή 4,8g χορηγούμενο εφ'άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, βρέθηκε να είναι περίπου 21-22% της χορηγούμενης δόσης.

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, Mezavant 1,2g, 2,4g και 4,8g χορηγήθηκε σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας. Οι συγκεντρώσεις μεσαλαζίνης πλάσματος ανιχνεύθηκαν μετά από 2 ώρες και έφτασαν σε ένα μέγιστο σε 9-12 ώρες κατά μέσο όρο για τις δόσεις που μελετήθηκαν. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ποικίλλουν ιδιαίτερα μεταξύ ατόμων. Η συστηματική έκθεση στη μεσαλαζίνη αναφορικά με την συσχέτιση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα (AUC) και το χρόνο ήταν δόσοεξαρτώμενη μεταξύ δόσεων 1,2g και 4,8g Mezavant. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (C<sub>max</sub>) μεσαλαζίνης αυξήθηκαν περίπου κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο μεταξύ δόσεων 1,2g και 2,4g και όχι πλήρως αναλογικά μεταξύ 2,4g και 4,8g Mezavant, με την κανονικοποιημένη τιμή σε δόση 4,8g να αντιπροσωπεύει, κατά μέσο όρο, το 74% αυτής σε 2,4g, με βάση γεωμετρικές μέσες τιμές.

Σε μια εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητική μελέτη του Mezavant χορηγήθηκαν 2,4 και 4,8g με τυπικά γεύματα σε 56 υγιείς εθελοντές, οι συγκεντρώσεις της μεσαλαζίνης στο πλάσμα ήταν εντοπίσιμες μετά από 4 ώρες και έγιναν μέγιστες έως και 8 ώρες μετά την εφ'άπαξ δόση. Σε σταθερή κατάσταση (που επιτυγχάνεται γενικά έως και 2 ημέρες μετά τη δόσολογία), η συγκέντρωση 5-ASA ήταν 1,1 έως 1,4 φορές πάνω από την αναμενόμενη για τη δόση των 2,4g και 4,8g αντιστοίχως, με βάση τη φαρμακοκινητική της εφ'άπαξ δόσης.

Η χορήγηση μιας εφ'άπαξ δόσης Mezavant 4,8g με ένα ιδιαίτερα λιπαρό γεύμα κατέληξε σε περαιτέρω καθυστέρηση της απορρόφησης και τα επίπεδα μεσαλαζίνης πλάσματος ήταν ανιχνεύσιμα μετά από περίπου 4 ώρες από τη χορήγηση της δόσης. Ωστόσο, ένα ιδιαίτερα λιπαρό γεύμα αύξησε τη συστηματική έκθεση στη μεσαλαζίνη (μέση C<sub>max</sub> κατά 91%, μέση AUC 16%) σε σύγκριση με τα αποτελέσματα σε κατάσταση νηστείας. Το Mezavant χορηγήθηκε μαζί με τροφή στις δοκιμές Φάσης 3.

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης Mezavant, 4,8g χορηγήθηκαν σε κατάσταση νηστείας σε 71 υγιείς εθελοντές, άντρες και γυναίκες (28 νέους, (18-35ετών), 28 ηλικιωμένους (65-75 ετών) και 15 ηλικιωμένους (>75ετών)). Η μεγαλύτερη ηλικία οδήγησε σε αυξημένη συστηματική έκθεση (έως περίπου διπλάσια, με βάση την AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> και C<sub>max</sub>) σε μεσαλαζίνη και τον μεταβολίτη της N-ακετυλο-5-αμινοσαλικυλικό οξύ, αλλά δεν επηρεάστηκε το ποσοστό μεσαλαζίνης που απορροφήθηκε. Η μεγαλύτερη ηλικία οδήγησε σε βραδύτερη εμφανή απομάκρυνση της μεσαλαζίνης, αν και υπήρξε υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων. Οι συστηματικές εκθέσεις σε μεμονωμένα άτομα σχετίζονταν αντιστρόφως ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία, όπως αυτή αξιολογήθηκε από την υπολογισμένη κάθαρση κρεατινίνης.

### Κατανομή

Μετά τη χορήγηση Mezavant το προφίλ κατανομής της μεσαλαζίνης θεωρείται ότι είναι το ίδιο με εκείνο άλλων προϊόντων που περιέχουν μεσαλαζίνη. Η μεσαλαζίνη έχει σχετικά μικρό όγκο κατανομής, περίπου 18L, επιβεβαιώνοντας την ελάχιστη εξωαγγειακή διείσδυση του συστηματικά διαθέσιμου φαρμάκου. Η μεσαλαζίνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 43% ενώ το N-ακετυλο-5-αμινοσαλικυλικό οξύ σε ποσοστό 78-83%, όταν οι συγκεντρώσεις πλάσματος in vitro είναι έως και 2,5μg/mL και έως 10μg/mL αντίστοιχα.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μόνος κύριος μεταβολίτης της μεσαλαζίνης είναι το N-ακετυλο-5-αμινοσαλικυλικό οξύ, το οποίο είναι φαρμακολογικά ανενεργό. Ο σχηματισμός του προκαλείται από τη δράση της N-



ακετυλοτρανσφεράσης-1 (NAT-1) στο ήπαρ και στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου.

#### Αποβολή

Η αποβολή της απορροφούμενης μεσαλαζίνης γίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού μετά το μεταβολισμό της σε N-ακετυλο-5-αμινοσαλικυλικό οξύ (ακετυλίωση). Ωστόσο, υπάρχει επίσης περιορισμένη έκκριση του μητρικού φαρμάκου στα ούρα. Από το περίπου 21-22% της απορροφούμενης δόσης, κάτω από το 8% της δόσης απεκκρίθηκε αμετάβλητο στα ούρα σε σταθερή κατάσταση μετά από 24 ώρες, σε σύγκριση με πάνω από 13% για το N-ακετυλο-5-αμινοσαλικυλικό οξύ. Οι εμφανείς τελικές τιμές ημίσειας ζωής για τη μεσαλαζίνη και τον μείζονα μεταβολίτη της μετά από χορήγηση Mezavant 2,4g και 4,8g ήταν, κατά μέσο όρο, 7-9 ώρες και 8-12 ώρες, αντίστοιχα.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν Mezavant. Η συστηματική έκθεση στη μεσαλαζίνη αυξήθηκε κατά έως και 2 φορές σε ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών, με μέση κάθαρση κρεατινίνης της τάξεως των 68 - 76 ml/min) σε σύγκριση με νεότερα ενήλικα άτομα (18-35 ετών, μέση κάθαρση κρεατινίνης 124 ml/min) μετά από μια μονή δόση των 4,8 g Mezavant.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συστηματικές εκθέσεις σε μεμονωμένα άτομα συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τη νεφρική λειτουργία όπως αξιολογήθηκαν από την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης.

#### Ηλικιωμένοι

Ο δυνητικός αντίκτυπος στην ασφαλή χρήση του Mezavant στον πληθυσμό των ηλικιωμένων στην κλινική πρακτική θα πρέπει να εξεταστεί. Επιπλέον, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η μείωση που προκλήθηκε στο βαθμό αποβολής και η αυξημένη συστηματική συγκέντρωση της μεσαλαζίνης, μπορεί να αποτελεί αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε διαφορετικές κλινικές μελέτες με Mezavant, η AUC της μεσαλαζίνης στο πλάσμα στις γυναίκες εμφανίζεται έως και 2 φορές υψηλότερη σε σχέση με τους άντρες.

Με βάση περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα, η φαρμακοκινητική των 5-ASA και Ac-5-ASA εμφανίζεται να είναι συγκρίσιμη μεταξύ Καυκάσιων και Ισπανών συμμετεχόντων.

Δεν έχουν ερευνηθεί τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ηλικιωμένους ανθρώπους.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Κροσκαρμελλόζη νατριούχος

Κηρός καρναούμπα

Στεατικό οξύ

Κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου

Νατριούχο γλυκολικό άμυλο (Τύπος A)

Πούδρα

Στεατικό μαγνήσιο

### Επικάλυψη:

Πούδρα

Μεθακρυλικό Οξύ – Συμπολυμερές Μεθυλομεθακρυλικού Εστέρα (1:1)

Μεθακρυλικό Οξύ – Συμπολυμερές Μεθυλομεθακρυλικού Εστέρα (1:2)Κιτρικό τριαιθύλιο

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Ερυθρόχρωμο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μακρογόλη 6000

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε συσκευασίες κυψέλης πολυαμιδίου/αλουμινίου/PVC, με φύλλο αλουμινίου που σπάει για να βγει το δισκίο.

Κάθε πακέτο περιέχει 60 ή 120 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

1 Kingdom Street

London, W2 6BD

Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

3039/23-1-2013

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 13 Οκτωβρίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιανουαρίου 2013

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**