

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Azzavix 500 mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna gastrorezistentná tableta Azzavixu obsahuje 500 mg mesalazínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jedna gastrorezistentná tableta obsahuje 2,13 mmol (49 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta.

Podlhovasté tablety s dĺžkou 17,9 mm a priemerom 8,3 mm s homogénnym gastrorezistentným oranžovým obalom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Azzavix je indikovaný na:

- liečbu akútnej fázy miernej až stredne závažnej ulceróznej kolitídy,
- udržiavaciu liečbu remisie ulceróznej kolitídy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Počas akútnej zápalovej fázy a pri dlhodobej udržiavacej liečbe musí pacient presne dodržiavať liečbu stanovenú lekárom, aby sa zabezpečil zamýšľaný terapeutický účinok.

Dospelí

Dávkovanie sa má upraviť podľa odpovede pacienta. Odporúča sa nasledovné dávkovanie:

- Ulcerózna kolitída (akútna fáza): 1,5 – 4 g mesalazínu denne, jedenkrát denne alebo v rozdelených dávkach. U pacientov, ktorí neodpovedajú na nižšie dávky mesalazínu, sa odporúča dávka 4 g. Účinok liečby sa má vyhodnotiť po 8 týždňoch od jej začatia.
- Ulcerózna kolitída (udržiavanie): 1,5 – 3 g mesalazínu denne, jedenkrát denne alebo v rozdelených dávkach. Dávka 3 g sa odporúča u pacientov, ktorí neodpovedajú na nižšie dávky mesalazínu, a u tých pacientov, ktorí si vyžadovali vyššie dávky počas akútnej fázy.

Starší pacienti

Neboli vykonané žiadne štúdie. U starších pacientov sa Azzavix musí podávať s opatnosťou a iba pacientom s normálnou funkciou obličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť mesalazínu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Nepodávajte deťom mladším ako 5 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa musia užívať pred jedlom, prehltnúť vcelku a zapiť tekutinou.

Azzavix gastrorezistentné tablety sa skladajú z jadra obsahujúceho mesalazín a inertného obalu.

Riadené uvoľňovanie mesalazínu závisí od neporušeného obalu. Z tohto dôvodu sa tablety nemajú deliť, žuť ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Už prítomná precitlivenosť na kyselinu salicylovú a jej deriváty.
- Závažná porucha funkcie pečene a obličiek.
- Hemoragická diatéza.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Keďže mesalazín, známy aj ako kyselina 5-aminosalicylová (5-ASA), sa eliminuje najmä acetyláciou s následným vylúčením močom, pacientov s poruchou funkcie pečene alebo zlyhaním obličiek treba starostlivo monitorovať. Pred začatím liečby a pravidelne počas nej je vhodné vykonávať testy funkcie pečene a obličiek. Liečba Azzavixom sa má okamžite zastaviť, ak existuje dôkaz poškodenia obličiek. U pacientov, u ktorých sa počas liečby vyvinie porucha funkcie obličiek, sa má predpokladať nefrotoxicita vyvolaná mesalazínom.
- Pri užívaní mesalazínu boli hlásené prípady nefrolitiázy vrátane obličkových kameňov so 100 % obsahom mesalazínu. Počas liečby sa odporúča zabezpečiť dostatočný príjem tekutín.
- Boli hlásené prípady zvýšenia hladín pečeňových enzýmov u pacientov užívajúcich lieky s mesalazínom. Funkcia pečene sa má pred liečbou a počas liečby hodnotiť podľa medicínskych kritérií. Pri podávaní Azzavixu pacientom s poruchou funkcie pečene sa odporúča opatnosť (pozri časť 4.3 Kontraindikácie).
- Pacienti s precitlivenosťou na sulfasalazín v anamnéze majú byť pod prísny lekársky dohľadom; v prípade akútnych intolerančných reakcií, ako sú kŕče v bruchu, akútna bolesť brucha, horúčka, silná bolesť hlavy a vyrážky, sa má liečba okamžite ukončiť.
- Pacienti s pľúcnymi ochoreniami, najmä s astmou, majú byť starostlivo sledovaní počas liečby.
- Zriedkavo boli hlásené reakcie z precitlivenosti vyvolané mesalazínom postihujúce srdce (myo- a perikarditída). Pri liečbe mesalazínom u pacientov so stavmi, ktoré ich predisponujú k myokarditíde alebo perikarditíde, je potrebná opatnosť. Ak existuje podozrenie na reakciu z precitlivenosti postihujúcu srdce, lieky obsahujúce mesalazín sa už ďalej nemajú podávať.
- V zriedkavých prípadoch boli po liečbe mesalazínom hlásené závažné krvné dyskrázie. Hematologické vyšetrenia sa majú vykonať, ak pacient trpí krvácami neznámeho pôvodu, modrinami, purpurou, anémiou, horúčkou alebo faryngolaryngeálnou bolesťou. Liečba Azzavixom sa má ukončiť v prípade podozrenia na krvnú dyskráziu (pozri časti 4.3 a 4.5).
- Pri liečbe pacientov s aktívnym vredom žalúdka alebo dvanástnika sa odporúča opatnosť.

- Azzavix gastrorezistentné tablety sa nemajú podávať súbežne s laxatívami typu laktulóza alebo podobnými, pretože znižujú pH stolice a môžu brániť uvoľňovaniu liečiva.
- Pred liečbou a počas nej sa majú vykonať krvné testy (diferenciálny krvný obraz; testy pečeňových funkcií, ako sú ALT a sérový kreatínín), podľa uváženia ošetrojúceho lekára.
- V súvislosti s liečbou mesalazínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). Mesalazín je potrebné vysadiť pri prvom výskyte prejavov a príznakov závažných kožných reakcií, ako sú kožná vyrážka, lézie na slizniciach alebo akýkoľvek iný prejav precitlivenosti.

Tento liek obsahuje 49 mg sodíka v jednej gastrorezistentnej tablete, čo zodpovedá 2,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka tohto lieku (4 g) zodpovedá 20 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Azzavix je považovaný za liek s vysokým obsahom sodíka. Má sa to vziať do úvahy predovšetkým u pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tak ako aj ostatné salicyláty, mesalazín môže:

- znižovať antikoagulačnú aktivitu antikoagulantmi odvodených od kumarínu, ako je warfarín,
- zosilniť účinok derivátov sulfonylmočoviny na znižovanie hladiny glukózy,
- antagonizovať urikosurické účinky probenecidu a sulfinpyrazónu,
- vykazovať toxicitu salicylátov pri nižších dávkach ako zvyčajne, ak sa podáva súbežne s furosemidom, z dôvodu kompetície o miesta renálnej exkrécie,
- zvýšiť riziko nežiaducich reakcií postihujúcich obličky, ak sa použije súčasne s látkami so známym nefrotoxickým účinkom vrátane nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a azatioprínu,
- zvýšiť myelosupresívne účinky azatioprínu, 6-merkaptopurínu alebo tioguanínu. Keďže pri súčasnej liečbe mesalazínom s azatioprínom, 6-merkaptopurínom alebo tioguanínom sa môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku krvných dyskrázií, odporúča sa u takýchto pacientov zvýšená opatrnosť. Hematologické parametre (najmä leukocyty a trombocyty) sa majú pravidelne sledovať, najmä na začiatku takejto terapeuticko-kombinácie,
- znížiť natriuretický účinok spironolaktónu,
- mesalazín môže znížiť vylučovanie metotrexátu,
- laxatíva typu laktulózy alebo podobné môžu brániť uvoľňovaniu mesalazínu z gastrorezistentnej tablety, čo by znížilo jeho účinok (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Mesalazín sa nemá používať počas gravidity a laktácie okrem prípadov, keď podľa lekára potenciálne prínosy liečby prevažujú nad možnými rizikami. Samotné základné ochorenie (zápalové ochorenie čriev) môže zvyšovať riziká pre výsledok gravidity.

Gravidita

Je známe, že mesalazín prechádza cez placentárnu bariéru a jeho koncentrácia v plazme pupočnej šnúry je nižšia ako koncentrácia v plazme matky. Metabolit acetyl-mesalazín sa nachádza v podobných koncentráciách v plazme pupočnej šnúry a plazme matky. Štúdie na zvieratách s perorálnym

mesalazínom nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin. Neuskutočnili sa primerané a dobre kontrolované štúdie použitia mesalazínu u gravidných žien. Z obmedzených publikovaných údajov o mesalazíne u ľudí nevyplýva žiadne zvýšenie celkového počtu vrodenných malformácií. Niektoré údaje naznačujú zvýšený počet predčasných pôrodov, pôrodov mŕtveho plodu a nízkej pôrodnej hmotnosti; tieto nežiaduce výsledky gravidity však súvisia aj s aktívnym zápalovým ochorením čriev.

U novorodencov matiek liečených mesalazínom boli hlásené poruchy krvi (leukopénia, trombocytopenia, anémia).

V jednom ojedinelom prípade po dlhodobom užívaní vysokých dávok mesalazínu (2 – 4 g perorálne) počas gravidity bolo hlásené zlyhanie obličiek u novorodenca.

Dojčenie

Mesalazín sa vylučuje do ľudského mlieka. Koncentrácia mesalazínu v ľudskom mlieku je nižšia ako v krvi matky, zatiaľ čo koncentrácie metabolitu acetyl-mesalazínu sa zdajú byť podobné alebo vyššie. Neuskutočnili sa žiadne kontrolované štúdie s mesalazínom počas dojčenia. Dostupné sú obmedzené údaje o perorálnom použití mesalazínu u dojčiacich žien.

Reakcie z precitlivosti, ako hnačka, nemožno vylúčiť. Ak sa u dojčaťa vyskytne hnačka, dojčenie sa má ukončiť.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázal vplyv mesalazínu na fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). O vplyve mesalazínu na fertilitu u ľudí nie sú žiadne alebo sú iba obmedzené údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonal sa žiadne štúdie vplyvu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Azzavix sa považuje za liek, ktorý má zanedbateľný vplyv na tieto schopnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú vymenované v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

<i>Trieda orgánových systémov</i>	<i>Frekvencia podľa konvencie MedDRA</i>		
	<i>Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)</i>	<i>Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)</i>	<i>Neznáme (z dostupných údajov)</i>
Poruchy krvi a lymfatického systému		Zmeny v krvnom obraze (agranulocytóza, pancytopenia, leukopénia, neutropénia, trombocytopenia, aplastická anémia)	
Poruchy imunitného systému		Reakcie z precitlivosti ako alergický exantém, horúčka z lieku, syndróm lupus erythematosus, pankolitída	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závrat	Periférna neuropatia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Myokarditída, perikarditída		

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Alergické pľúcne reakcie (dýchavičnosť, kašeľ, alergická alveolitída, eozinofilná pneumónia, pľúcny infiltrát, pneumonitída)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diskomfort, nevoľnosť, bolesť brucha, hnačka, plynatosť, vracanie	Akútna pankreatitída, zhoršenie príznakov kolitídy	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zmenené hodnoty funkcie pečene (zvýšenie transamináz a hodnôt cholestázy), hepatitída, cholestatická hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Citlivosť na svetlo*	Alopécia, multiformný erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN)**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia, artralgia	
Poruchy obličiek a močovej sústavy		Intersticiálna nefritída, nedostatočná funkcia obličiek, nefrotický syndróm	Obličkové kamene
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Oligospermia (reverzibilná)	

* Citlivosť na svetlo

Závažnejšie reakcie boli hlásené u pacientov s už existujúcimi kožnými chorobami, ako je atopická dermatitída a atopický ekzém.

** V súvislosti s liečbou mesalazínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Mesalazín je aminosalicylát a medzi prejavy salicylátovej toxicity patrí tinnitus, závrat, bolesť hlavy, zmätenosť, ospalosť, pľúcny edém, dehydratácia v dôsledku potenia, hnačka a vracanie, hypoglykémia, hyperventilácia, narušenie rovnováhy elektrolytov a pH krvi a hypertermia.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní mesalazínom a liečba je symptomatická a podporná. V prípade akútneho predávkovania môže byť užitočná konvenčná liečba salicylátovej toxicity. Hypoglykémia, nerovnováha tekutín a elektrolytov sa má korigovať podaním vhodnej liečby. Má sa udržiavať zodpovedajúca funkcia obličiek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroidá, črevné antiinfektíva a antiflogistiká, kyselina aminosalicyllová a príbuzné liečivá, ATC kód: A07EC02.

Mechanizmus účinku

Hoci protizápalový mechanizmus účinku 5-ASA nie je známy, zvažuje sa niekoľko možností:

- inhibícia syntézy prostaglandínov (inhibícia cyklooxygenázovej cesty), ktorá vedie k zníženiu tvorby zápalových prostaglandínov,
- inhibícia syntézy chemotaktických leukotriénov (inhibícia lipooxygenázovej cesty), a tým zníženie zápalu,
- inhibícia chemotaxie makrofágov a neutrofilov v opuchnutom tkanive.

Najnovšie dáta naznačujú, že 5-ASA je biologický antioxidant a jeho aktivita je založená na vychytávaní voľných kyslíkových radikálov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní perorálnych dávok 500 mg mesalazínu trikrát denne u pacientov s ulceróznou kolitídou sú priemerné plazmatické koncentrácie 5-ASA a Ac-5-ASA (hlavný metabolit) v rovnovážnom stave 0,7 µg/ml a 1,2 µg/ml, v uvedenom poradí. Maximálne plazmatické koncentrácie s liekovými formami s predĺženým uvoľňovaním sa dosiahnu 5 hodín po podaní. Obsah (pri najvyššej dávke) v moči (44 %) a stolici (35 %) ukazuje, že 5-ASA je k dispozícii pre svoj lokálny a systémový účinok. U zdravých jedincov pri podaní nalačno sa maximálne plazmatické koncentrácie 1,3 µg/ml pre 5-ASA a 2,3 µg/ml pre Ac-ASA získali 6 hodín po podaní.

Biotransformácia

K acetylácii 5-ASA dochádza v pečeni a stene hrubého čreva, bez ohľadu na stav acetylátora. Zdá sa, že proces acetylácie je nasýtitelný; pri terapeutických dávkach (250 – 500 mg) však ani maximálna plazmatická koncentrácia, ani plocha pod krivkou koncentrácie v plazme v závislosti od času pre 5-ASA nepreukázali žiadnu odchýlku od linearitu dávky v rovnovážnom stave.

Eliminácia

Po perorálnom podaní sa 5-ASA vylučuje vo vysokom percente ako Ac-5-ASA v moči aj v stolici. V skutočnosti je viac ako 90 % liečiva identifikovaného v moči vo forme metabolitu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity po opakovanom podaní s vysokými perorálnymi dávkami mesalazínu bola pozorovaná renálna toxicita. Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

uhličitan sodný, bezvodý
glycín
povidón
mikrokryštalická celulóza

sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý, bezvodý
stearát vápenatý

Obal:

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1), 30 % disperzia
kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1:1)
kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1:2)
dibutyl-sebakát
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
povidón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie OPA/Al/PVC//Al blistrov v škatuľkách obsahujúcich 100 gastrorezistentných tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

FAES FARMA, S.A.
Máximo Aguirre 14
48940 Leioa (Bizkaia)
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 29/0205/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. októbra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022