

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azzavix 500 mg supozitoare

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare supozitor conține mesalazină 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Supozitor

Supozitor în formă de torpilă, de culoare alb-cenușiu până la ușor violet-roșiat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azzavix este indicat la adulți cu colită ulcerativă distală (proctită) pentru:

- Tratamentul exacerbărilor acute ușoare sau moderate.
- Întreținerea remisiunii.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Ajustările individuale ale dozei trebuie făcute în funcție de criteriile medicului, în funcție de caracteristicile pacientului și de intensitatea simptomelor.

Doza recomandată la adulții cu colită ulcerativă distală (proctită) este:

- Tratamentul exacerbărilor acute ușoare sau moderate: un supozitor de două sau trei ori pe zi (corespunzând unei doze zilnice de mesalazină 1000-1500 mg).
- Întreținerea remisiunii: un supozitor o dată sau de două ori pe zi (corespunzător unei doze zilnice de mesalazină 500-1000 mg).

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii. Administrarea Azzavix la vârstnici trebuie făcută cu prudență și întotdeauna limitându-se la pacienți cu funcție renală normală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea mesalazinei la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Azzavix nu se recomandă la copii și adolescenți. Nu administrați la copii cu vârstă de 5 ani sau mai mici.

Mod de administrare:

Azzavix trebuie utilizat în mod regulat și consecvent, fie în timpul fazei acute, fie în cadrul terapiei pe termen lung a fazei de întreținere, pentru a obține efectul așteptat.

Se recomandă defecarea înainte de administrarea supozitorului.

Supozitoarele trebuie introduse ținând pacientul întins pe partea stângă și este indicat ca acesta să rămână în această poziție timp de aproximativ 1 oră.

Supozitoarele trebuie introduse profund în anus și trebuie reținute în rect timp de 1-3 ore pentru a crește eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate preexistentă la acidul salicilic și derivații acestuia
- Insuficiență renală severă și insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu Azzavix trebuie efectuat sub supraveghere medicală.

- Testele de sânge (hemoleucograma cu formulă completă, parametrii funcției hepatice precum transaminazele, creatinina) și analizele de urină trebuie efectuate la două săptămâni după începerea tratamentului și la intervale de 4 săptămâni timp de 3 luni. Dacă rezultatele sunt normale, analizele de monitorizare trebuie efectuate la fiecare 3 luni. Dacă apar simptome suplimentare, analizele trebuie efectuate imediat.
- Întrucât 5-ASA (acid 5-aminosalicilic) este eliminat în principal prin acetilare și excreție urinară ulterioară, pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape; de aceea, este recomandabil să se efectueze teste ale funcției hepatice și renale înainte de începerea tratamentului și în mod regulat în timpul acestuia. Tratamentul cu Azzavix trebuie oprit imediat dacă există dovezi de afectare a rinichilor. La pacienții care dezvoltă insuficiență renală în timpul tratamentului, trebuie suspectată nefrotoxicitatea indusă de mesalazină.
- Au fost raportate cazuri de nefrolitiază la utilizarea mesalazinei, inclusiv calculi cu un conținut de mesalazină de 100%. Se recomandă asigurarea unui aport adecvat de lichide în timpul tratamentului.
- Au fost raportate creșteri ale enzimelor hepatice la pacienții care utilizează preparate cu mesalazină. Funcția hepatică trebuie evaluată înainte și în timpul tratamentului, conform criteriilor medicale. Se recomandă prudență dacă Azzavix este administrat pacienților cu insuficiență hepatică. (vezi 4.3 Contraindicații).
- La pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la sulfasalazină, terapia cu Azzavix trebuie să aibă loc, de asemenea, sub supraveghere medicală atentă. Dacă apar semne acute de intoleranță, cum ar fi spasme, dureri abdominale acute, febră, cefalee și erupții cutanate severe, tratamentul trebuie oprit imediat.

- La pacienții cu boli respiratorii, în special cu astm bronșic, se recomandă monitorizarea medicală strictă în timpul tratamentului cu mesalazină.
- Reacțiile de hipersensibilitate cardiacă (miocardită și pericardită) induse de mesalazină au fost raportate mai rar. În general, acestea sunt rapid reversibile la oprirea tratamentului, dar incertitudinea cu privire la mecanism (toxicitate directă sau hipersensibilitate) contraindică în mod formal orice reluare a administrării.
- Discraziile sanguine grave au fost raportate foarte rar cu mesalazină. Tratamentul concomitent cu mesalazină poate crește riscul de discrazie sanguină la pacienții cărora li se administrează azatioprină sau 6-mercaptopurină. Tratamentul trebuie să fie oprit dacă există suspiciunea sau certitudinea apariției acestor reacții adverse.
- În rare ocazii, după tratamentul cu mesalazină au fost raportate discrazii sanguine grave. Investigațiile hematologice trebuie efectuate dacă pacientul suferă de hemoragii inexplicabile, apariția de vânătăi, purpură, anemie, febră sau dureri faringiene și laringiene. Tratamentul cu Azzavix trebuie oprit în cazul suspiciunii de discrazie sanguină (vezi pct. 4.3 și 4.5).
- Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu ulcer gastric sau duodenal activ.
- Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), au fost raportate în asociere cu tratamentul cu mesalazină.
- Administrarea mesalazinei trebuie oprită imediat la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, cum ar fi erupțiile cutanate tranzitorii, leziunile mucoase sau oricare alt semn de hipersensibilitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În comun cu alți salicilați, mesalazina poate:

- Reduce efectul anticoagulant al medicamentelor anticoagulante derivate din cumarină, cum este warfarina.
- Intensifică efectele hipoglicemizante ale sulfonilureelor.
- Antagonizează efectele uricozurice ale probenecidului și sulfonpirazonei.
- Exprimă toxicitatea salicilaților la doze mai mici decât cele uzuale când sunt administrate împreună cu furosemid, din cauza competiției pentru locusurile de excreție renală.
- Crește riscul de reacții adverse renale în utilizare concomitentă cu agenți nefrotoksici cunoscuți, care includ medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și a azatioprină.
- Crește efectele mielosupresoare ale azatioprinei, 6-mercaptopurinei sau tioguaninei. Se recomandă prudență la pacienți tratați cu azatioprină, 6-mercaptopurină sau tioguanină și mesalazină, deoarece poate crește posibilitatea de discrazie sanguină. Parametrii hematologici (în special leucocitele și trombocitele) trebuie monitorizați în mod regulat, mai ales la începutul unei astfel de asocieri terapeutice.
- Scădea efectul natriuretic al spironolactonei.
- Mesalazina poate întârzia excreția metotrexatului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Mesalazina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și alăptării, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale ale tratamentului depășesc posibilele pericole, în opinia medicului. Afecțiunea de bază în sine (boala inflamatorie intestinală (BII)) poate crește riscurile pentru evoluția sarcinii.

Sarcina:

Este cunoscut faptul că mesalazina traversează bariera placentară și concentrația sa în plasma cordonului ombilical este mai mică decât concentrația în plasma maternă. Metabolitul acetil-mesalazina se găsește la concentrații similare în cordonul ombilical și plasma maternă. Studiile cu mesalazină orală la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Nu s-au efectuat studii adecvate și bine controlate cu mesalazină la femeile gravide. Datele la om limitate, publicate despre mesalazină, nu arată nicio creștere a ratei globale a malformațiilor congenitale. Unele date arată o rată crescută a nașterilor premature, a deceselor fetale intrauterine și a greutății mici la naștere; cu toate acestea, aceste efecte adverse asupra sarcinii sunt, de asemenea, asociate cu boală inflamatorie intestinală activă.

Tulburări sanguine (leucopenie, trombocitopenie, anemie) au fost raportate la nou-născuții mamelor tratate cu mesalazină.

Într-un singur caz, după utilizarea pe termen lung a unei doze mari de mesalazină (2-4 g, pe cale orală) în timpul sarcinii, a fost raportată insuficiență renală la nou-născut.

Alăptarea:

Mesalazina trece în laptele matern. Concentrația de mesalazină în laptele matern este mai mică decât în sângele matern, în timp ce metabolitul - acetilmesalazină - apare în concentrații similare sau crescute. Nu s-au efectuat studii controlate cu mesalazină în timpul alăptării. Până în prezent, experiența în timpul alăptării la femei după aplicarea orală este limitată. Reacțiile de hipersensibilitate precum diareea nu pot fi excluse. Dacă sugarul dezvoltă diaree, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea:

Studiile la animale nu au arătat efecte ale mesalazinei asupra fertilității masculului sau a femeii (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date sau datele disponibile sunt limitate cu privire la efectul mesalazinei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Se consideră că Azzavix are o influență neglijabilă asupra acestor abilități.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în tabelul de mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite ca fiind: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare: ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Aparate, sisteme și organe	Convenția MedDRA privind frecvența		
	Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)	Foarte rare ($< 1/10\ 000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice		Modificarea numărului de celule sanguine (agranulocitoză, pancitopenie, leucopenie, neutropenie,	Hipereozinofilie

		trombocitopenie, anemie aplastică).	
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate, cum ar fi exantem alergic, febră la medicament, sindrom de lupus eritematos, pancolită.	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețală	Neuropatie periferică.	
Tulburări cardiace	Miocardită, pericardită.		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Reacții alergice pulmonare (dispnee, tuse, alveolită alergică, pneumonie eozinofilică, infiltrat pulmonar, pneumonită).	
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort și dureri abdominale, flatulență, vărsături, diaree, greață,	Pancreatită acută. Agravarea simptomelor colitei.	
Tulburări hepatobiliare		Modificări ale parametrilor funcției hepatice (creșterea parametrilor transaminazelor și colestazei), hepatită, hepatită colestatică.	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Fotosensibilitate*	Alopecie. Eritem polimorf	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET)**
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie, artralgie.	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Nefrită interstițială, insuficiență renală, sindrom nefrotic.	Nefrolitiază
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Oligospermie (reversibilă).	

***Fotosensibilitate**

Reacții mai severe sunt raportate la pacienții cu afecțiuni ale pielii preexistente, cum ar fi dermatita atopică și eczema atopică.

** Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), au fost raportate în asociere cu tratamentul cu mesalazină (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de toxicitate asociată supradozajului. Există date rare despre supradozaj (de exemplu, suicid intenționat cu doze orale mari de mesalazină), care nu indică toxicitate renală sau hepatică.

În condiții normale, absorbția mesalazinei de către colon este limitată.

Deoarece nu există un antidot specific, în caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Agenti antiinflamatori intestinali. Acid aminosalicilic și agenți similari. codul ATC: A07EC02.

Mecanism de acțiune

Deși mecanismul de acțiune antiinflamator al 5-ASA este necunoscut, sunt luate în considerare câteva posibilități:

- Inhibarea sintezei prostaglandinelor (calea de inhibiție a ciclooxigenazei), reducând producția inflamatorie de prostaglandine.
- Inhibarea sintezei chemotactice a leucotrienelor (calea de inhibare a lipooxigenazei), reducând astfel inflamația.
- Inhibarea chimiotaxiei macrofagelor și neutrofilelor în țesutul inflammat.

Cele mai recente date sugerează că 5-ASA este un antioxidant biologic și activitatea sa se bazează pe absorbția radicalilor liberi de oxigen.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea supozitoarelor de mesalazină 500 mg, de trei ori pe zi, la pacienți cu colită ulcerativă, se produc concentrații plasmatice constante de mesalazină (5-ASA) și N-acetil-5-ASA de 0,10 μg/ml și, respectiv, 0,50 μg/ml. Disponibilitatea sistemică, măsurată pe baza recuperării urinare, reprezintă 13%. Disponibilitatea sistemică pentru pacienți a fost doar puțin mai mare decât la voluntarii sănătoși (13% față de 10,8%).

Metabolizare

Acetilarea 5-ASA are loc în ficat și în peretele colonului, indiferent de starea acetilatorului. Se pare că procesul de acetilare este saturabil; cu toate acestea, la doze terapeutice (250-500 mg), nici concentrația plasmatică maximă și nici aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pentru 5-ASA nu au arătat nicio abatere de la liniaritatea dozei la starea de echilibru.

Eliminare

După administrarea rectală, 5-ASA este eliminat nemodificat, în principal în fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Toxicitatea renală a fost observată în studiile de toxicitate cu doze repetate în cazul dozelor orale mari de mesalazină. Relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Grăsime solidă.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se păstra la frigider sau congelat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Supozitoarele sunt ambalate în folii termosudate de PVC/PEJD.

Fiecare ambalaj conține 12, 24, 30, 60 și 100 de supozitoare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Faes Farma S.A.
Kalea Maximo Agirre 14
Leioa Bizkaia 48940
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratórios Vitória S.A.
Rua Elias Garcia 28
Amadora Lisboa
Portugalia

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022