

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Crohnax, czopki, 500 mg i Crohnax, czopki, 1000 mg.

VI.2.1 Przegląd rozpowszechnienia choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego stanowi dużą część nowo zdiagnozowanych przypadków owrzodzenia jelita grubego. Patogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ulcerative colitis, UC) jest tylko częściowo wyjaśniona. Nieswoista choroba zapalna jelit jest chorobą wieloczynnikową z prawdopodobnym różnorodnym podłożem genetycznym. Do jej patogeny przyczynia się kilka czynników środowiskowych. Na świecie wskaźnik częstości występowania UC waha się od 0,5 do 24,5 na 100 000 osób/rok. Klasycznymi objawami choroby jest krwawienie z odbytnicy i biegunka. Choroba może być ograniczona tylko do odbytnicy lub rozszerzać proksymalnie obejmując całość jelita grubego. Pierwszą linią leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA/mesalazyna) podawany w postaci doustnej, lub doodbytniczej (czopki, lewatywy, pianki, żele) [Marshall,2010; Lakatos,2008].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii.

Aminosalicylany są lekami z wyboru w celu uzyskania i utrzymania remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną chorobą wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W badaniu Campieri et al. [1991] stwierdził, że dawka 1 g/dzień mesalazyny była wystarczająca dla leczenia łagodnego do umiarkowanego stanu choroby. W 30 dniowym badaniu porównującym lewatywę 5-ASA 2 g/100 mL/dzień i 1 g/doba czopek, nie stwierdzono różnic pod względem skuteczności, chociaż pacjenci preferowali czopki. Kiedy porównano czopki żelatynowe z mesalazyną z czopkami zawierającymi mikrogranulki mesalazyny wykazały one porównywalną skuteczność w indukcji remisji u pacjentów z aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [Gionchetti,1997]. Wykazano, że mesalazyna stosowana w postaci lewatywy w porównaniu z budesonidem daje istotnie większą liczbę remisji u pacjentów z aktywnym lewostronnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Badania prowadzono na 237 pacjentach [Hartmann,2010].

Hiwatashi et al. [2010] wykazał, że dawka 4 g mesalazyny jest znacznie skuteczniejsza niż dawka 2,25 g/dobę w zakresie UC-DAI (wrzodziejące zapalenie jelita grubego – wskaźnik aktywności choroby) u pacjentów z umiarkowanie aktywnym UC. Profile bezpieczeństwa obu dawek były podobne.

W wielośrodkowym badaniu [Hanauer,1998] obejmującym 287 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego obserwowano poprawę kliniczną kolejno u 67, 65 i 75% leczonych mesalazyną w porównaniu z 27% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Stwierdzono poprawę indeksu sigmoidoskopowego oraz uzyskano lepsze wyniki biopsji w przypadku pacjentów stosujących mesalazynę w trzech różnych dawkach w stosunku do grupy placebo. Stwierdzono brak widocznej reakcji na dawkę [Hanauer,1998].

Leczenie pacjentów z zapaleniem odbytnicy mesalazyną w postaci czopków 1 g jest bardziej skuteczne niż leczenie 100 mg hydrokortyzonu w postaci pianki [Lucidarme,1997]. Skuteczność obu stosowanych form doodbytniczych mesalazyny (lewatywa, czopki) jest podobna w przypadku proctosigmoiditis. Czopki oceniane są jako bardziej praktyczne, lepiej tolerowane i łatwiejsze w użyciu. Szybszą kliniczną i sigmoidoskopową remisję oraz lepszą tolerancję odnotowano po stosowaniu czopków zawierających 1 g mesalazyny stosowanych raz na dobę w porównaniu z czopkami zawierającymi 500 mg mesalazyny stosowanymi dwa razy dziennie, w randomizowanym, pojedynczo zaślepionym badaniu z udziałem 50 pacjentów z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego obejmującym nie więcej niż 20 cm od odbytu [Campieri,1992; Gionchetti,2006].

Oprócz wywoływania remisji, terapia doodbytnicza w dawkach 1-4 g/doba lewatywy oraz 0,5-1 g/doba czopki, przyczynia się do utrzymania remisji u chorych z lewostronnym

zapaleniem jelita grubego oraz zapaleniem odbytnicy [Regueiro,2006]. Nie ustalono dawki optymalnej oraz nie potwierdzono zależności dawka-odpowiedź. Z ostatnich danych wynika, że dodanie w weekend lewatywy zawierającej 5-ASA do terapii doustnej 5-ASA spowodowało istotne zmniejszenie częstości nawrotów (18% vs 76%) [Nielsen,2008].

Doodbytnicze formy 5-ASA są często stosowane w połączeniu z formami doustnymi. To połączenie okazało się być skuteczniejsze od leczenia tylko doodbytniczego lub samego leczenia doustnego. Safdi et al. [1997] badał skuteczność terapii doustnej (mesalazyna 2,4 g/dziennie), terapii doodbytniczej (mesalazyna 4 g/dziennie w postaci zawiesiny – lewatywa) oraz terapii skojarzonej (doustna i doodbytnicza) w dystalnym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego z indeksem aktywności choroby od 4 do 10, u pacjentów z potwierdzonym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z granicą 50 cm [Safdi,1997]. Po 6 tygodniach u pacjentów leczonych skojarzoną terapią stwierdzono większą poprawę niż u pacjentów leczonych terapią pojedynczą doustną lub doodbytniczą lecz różnice nie były istotne statystycznie [Safdi,1997]. Terapia skojarzona była skuteczniejsza w stosunku do terapii doustnej lub terapii doodbytniczej tylko w odniesieniu do zaprzestania krwawienia z odbytnicy. W sumie u 88,9% pacjentów uzyskano zatrzymanie krwawienia z odbytu w porównaniu z 45% pacjentów leczonych doustną mesalazyną i 11% pacjentów leczonych mesalazyną stosowaną doodbytniczo ($p=0,013$) [Safdi,1997]. Czas do zaprzestania krwawienia z odbytu był znacznie krótszy u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną (11,89%) w porównaniu z 25,50% w grupie pacjentów otrzymujących tylko mesalazynę doustnie i 24,9% w grupie pacjentów otrzymujących mesalazynę tylko doodbytniczo [Safdi,1997]. Nie jest jasne czy wyższość terapii skojarzonej jest wynikiem wyższej dawki mesalazyny [James,2008].

Niskie dawki (np. 1 g czopki trzy razy w tygodniu, w połączeniu w razie konieczności z doustnymi dawkami mesalazyny) są skuteczne w zapobieganiu lub opóźnianiu (3 miesiące) ponownego wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u około 70% pacjentów [Marteau,1998]. Jednak odsetek ten spada do 52% po roku i nie jest znacząco różny od częstości nawrotów bez leczenia. Zwiększenie dawki do 1 g/dobę jest skuteczne u wysokiego odsetka pacjentów, u których występują nawroty choroby. Ponadto dodanie do dawki 1,6 g/dobę doustnej mesalazyny o opóźnionym uwalnianiu, 4 g mesalazyny w postaci lewatywy dwa razy w tygodniu jest skuteczniejsze niż stosowanie mesalazyny tylko w postaci doustnej w zapobieganiu nawrotom choroby po 12 miesiącach.

Wytyczne europejskie zalecają stosowanie mesalazyny w ilości 2-4 g/doba, w połączeniu z podaniem miejscowym, jako dawki skutecznej w indukcji remisji UC [Munkholm,2010].

Badania przeprowadzone przez Hanauer et al. [1998] obejmujące 375 pacjentów wykazały, że wyższe dawki doustnie podanej mesalazyny (Pentasa) (od 2 do 4 g/dobę) są bardziej skuteczne niż dawki 1 g/dobę lub placebo. Badanie było podwójnie zaślepienie, placebo-kontrolowane, wieloośrodkowe, przeprowadzone na grupach równoległych. Stratyfikację przeprowadzono w zależności od stopnia choroby. Poprawę obserwowano po 8 tygodniach w trzech badanych grupach i wynosiła ona kolejno 57 do 59%, 44% i 36%. Całkowitą remisję uzyskano u 29% pacjentów w grupach otrzymujących lek w ilości 2 g i 4 g/dobę w porównaniu z 12% w grupie placebo [van Hees,1979]. Ten zależny od dawki efekt kliniczny wydaje się być podobny do podania preparatu doustnego o kontrolowanym uwalnianiu Asacol [Prakash,1998].

Mesalazyna w postaci czopków, w dawce 500 mg jest stosowana na całym świecie od ponad 20 lat ze sprawdzonym bezpieczeństwem i skutecznością na populacji dorosłych. Większość dorosłych chorych odpowiadało na dawkowanie mesalazyny dwa razy dziennie: rano i przed snem. Jednak około 20% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zachorowało przed 20 rokiem życia. U dzieci będzie wymagane długotrwałe leczenie podtrzymujące kwasem 5-aminosalicylowym (5-ASA). Mimo, że objawy choroby oraz możliwości jej

leczenia u dorosłych i dzieci są podobne to danych dotyczących krótko- i długoterminowego leczenia mesalazyną u dzieci brakuje. Jest to szczególnie ważne z uwagi na udokumentowany wzrost wskaźnika zapadalności na nieswoiste zapalenie jelit (IBD) u dzieci z 9,5 na 100 000 w 1994 do 11,5 na 100 000 w 2005 [Heyman,2010; Wiersma,2004].

Przeprowadzono wielośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie oceniające skuteczność kliniczną 500 mg mesalazyny stosowanej w postaci czopka, w leczeniu łagodnego do umiarkowanego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. Do badania włączono dzieci w wieku 5-17 lat. Przed rozpoczęciem badania u dzieci wykonano sigmoidoskopię lub kolonoskopię oraz biopsję. Zakwalifikowani pacjenci otrzymywali przed snem 500 mg mesalazyny w postaci czopka. Badanie kontrolne przeprowadzono po 3 i 6 tygodniach leczenia. W czasie wizyty kontrolnej, w trzecim tygodniu, dawka mesalazyny mogła być podniesiona do 1 g (500 mg dwa razy na dobę), na podstawie oceny wskaźnika aktywności choroby (Disease Activity Index (DAI)). Do badania włączono 49 pacjentów (25 chłopców i 24 dziewczęta). Średnia wartość DAI zmniejszyła się z 5,5 na początku badania do kolejno 1,6 oraz 1,5 w trzecim i szóstym tygodniu ($P < 0,0001$). Tylko 4 pacjentom, w trzecim tygodniu leczenia, zwiększono dawkę mesalazyny do 1 g dziennie (500 mg dwa razy na dobę). 45 pacjentów (91,8%) pozostawało na dawce 500 mg przez cały okres badania. Badanie ukończyło 37 pacjentów. U 41 pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Występujące zdarzenia niepożądane w większości zostały uznane za łagodne i niezwiązane z terapią. Najczęstsze zdarzenia niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego ($n=30$; 61,2%). Badanie to wykazało, że dawka 500 mg mesalazyny stosowana w postaci czopka przed snem u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest skuteczna i bezpieczna. W ciągu 3 tygodni u większości pacjentów udokumentowano poprawę stanu jelita grubego jak i wskaźnika aktywności choroby. Co więcej wykazano znaczną poprawę w częstotliwości oddawania stolców i odczuwaniu parcia, zmniejszeniu krwawych stolców, objawów pozajelitowych oraz ogólnego samopoczucia. Przedstawione wyniki wykazują, że terapia mesalazyną w dawce 500 mg w postaci czopków jest skuteczna i dobrze tolerowana przez dzieci [Heyman,2010].

Stosowanie aminosalicylanów w indukcji i podtrzymywaniu remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest słabiej udokumentowane. Pierwsze badanie obejmujące 50 pacjentów nie wykazało wyższości mesalazyny stosowanej w dawce 1,5 g/dobę w stosunku do placebo po 16 tygodniach stosowania. Jednak w innym podobnym badaniu wykazano statystycznie istotne różnice w ocenie wskaźnika remisji [Nielsen,2008].

Badania późniejsze, prowadzone na większej grupie pacjentów (310 pacjentów leczonych przez 16 tygodni) oraz z większą aktywnością choroby wykazały, że wolno uwalniająca się mesalazyna w dawce 4 g/dobę jest bardziej skuteczna (wskaźnik remisji 43%) niż dawka 2 lub 1 g/dobę lub placebo (wskaźnik remisji 18%). Te różnice w skuteczności stwierdzono niezależnie od lokalizacji choroby i niedawnego stosowania kortykosteroidów lub sulfasalazyny. Globalnie, u 67% pacjentów otrzymujących 4 g/dobę mesalazyny osiągnięto korzystny efekt terapeutyczny. Najlepsze efekty terapeutyczne stwierdzono u pacjentów z zapaleniem jelita krętego.

U pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, budezonid o kontrolowanym uwalnianiu jelitowym (9 mg raz na dobę) jest bardziej skuteczny w indukowaniu remisji niż mesalazyna stosowana w dawce 2 g/dobę [Thomsen,1998]. Płeć, wcześniejsza resekcja jelita oraz stosowanie wcześniej mesalazyny nie miało wpływu na wskaźnik remisji.

W randomizowanym, bez podwójnie ślepej próby badaniu, cyprofloksacyna 1 g/dobę wydawała się równie skuteczna jak 4 g/dobę mesalazyny w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej ostrą chorobą Leśniowskiego-Crohna ($CDAI < 300$), powodując całkowitą remisję u 56 i 55% pacjentów. Prawdopodobnie efekt ten jest nie tylko związany z redukcją

bakterii lecz także z właściwościami immunosupresyjnymi ciprofloksacyny [Shen,2007; Yadav,2009].

Kontrolowane badania kliniczne, oceniające zapobieganie nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna, z zastosowaniem form mesalazyny wolno uwalniających nie wykazały ich skuteczności. Jedno z badań obejmujące 161 pacjentów z nieczynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, otrzymujących 2 g/dobę mesalazyny lub placebo po 24 miesiącach leczenia nie wykazało ogólnie korzystnego wpływu. Skuteczne leczenie zachowawcze stwierdzono tylko w podgrupie pacjentów z remisją krótszą niż 3 miesiące, sugeruje to że leczenie należy rozpocząć natychmiast po ostrym ataku. Pozytywny efekt, w zmniejszeniu częstości występowania nawrotów choroby w odstępie roku, wykazano przy stosowaniu 4 g/dobę mesalazyny [Modigliani,1996].

Pooperacyjnych nawrotów choroby Leśniowskiego-Crohna występujących w ciągu roku jest od 70 do 90% oraz 83 do 100% w ciągu trzech lat. Kilka randomizowanych, kontrolowanych badań wykazało, że aminosalicylany są skuteczne w zmniejszaniu częstotliwości pooperacyjnych nawrotów oraz w zmniejszaniu nasilenia występujących zmian [McLeod,1995; Brignola,1995]. Jednak efekt ten jest marginalny. Duże prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania [Lochs,2000] obejmujące 318 pacjentów nie wykazały istotnego wpływu mesalazyny stosowanej w dawce 4 g. Terapię rozpoczynano 10 dni po resekcji jelita i kontynuowano przez 18 miesięcy. Wskaźniki nawrotu wynosiły kolejno 24,5 ±3,6% i 31,4 ±3,7%, w grupie pacjentów otrzymujących mesalazynę i w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Tylko w podgrupie pacjentów z chorobą jelita cienkiego stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nawrotów choroby (22 vs 40%, p=0,02). W innym badaniu stwierdzono niewielką korzyść ze stosowania 3 g/dobę mesalazyny w klinicznych i surowych endoskopowych nawrotach choroby. Jednak efekty te były mniejsze niż obserwowane podczas stosowania niskich dawek merkaptopuryny.

VI.2.3 Brakujące informacje dotyczące korzyści wynikających z terapii.

Nie odnotowano wpływu wieku, rasy oraz płci na skuteczność terapeutyczną mesalazyny.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zaburzenia hematologiczne	Mogą wystąpić: niewyjaśnione krwawienie, wystąpienie siniaków, plamica, anemia, gorączka lub ból gardła.	Przed rozpoczęciem i w czasie trwania terapii lekiem wykonanie badania obrazu krwi. Przeciwwskazanie w zaburzeniach krzepnięcia.
Niewydolność nerek i wątroby	U pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby i nerek, może dojść do zmniejszenia szybkości eliminacji leku, zwiększenia stężenia ogólnego mesalazyny co może spowodować zwiększone ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności.	Przed rozpoczęciem i w czasie trwania terapii lekiem wykonanie badania obrazu krwi, badań czynnościowych wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej) oraz stężenia kreatyniny i badań moczu (test paskowy i osad moczu) a w przypadku

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
		równoczesnego stosowania innych leków mających działanie nefrotoksyczne należy zwiększyć częstość kontrolowania czynności nerek.
Alergia na salicylany	Podczas stosowania u pacjentów z nadwrażliwością na sulfasalazynę istnieje możliwość wystąpienia ostrych objawów nietolerancji leku, takich jak skurcze, ostry ból brzucha, gorączka, ciężkie bóle głowy lub wysypka.	Przeciwwskazanie w nadwrażliwości na kwas salicyłowy i jego pochodnych.
Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Występujące często kolejne działanie niepożądane zaburzenia żołądka i jelit takie jak ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka.	Przeciwwskazanie w czynnej chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Działania niepożądane ze strony układu oddechowego	Pacjenci z chorobami płuc, zwłaszcza z astmą oskrzelową, powinni być ściśle monitorowani w trakcie leczenia. Występujące bardzo rzadko zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia takie jak reakcje alergiczne (duszności, kaszel, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc, nacieki płucne, zapalenie płuc).
Zespół Reye'a	Interakcja salicylanów (m.in. mesalazyny) z wirusem ospy wietrznej zawartym w szczepionce może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a, dlatego nie zaleca się stosowania mesalazyny przez sześć tygodni po szczepieniu przeciw ospie wietrznej. Dodatkowo lek jest przeciwwskazany u dzieci poniżej 12 roku życia, u których występuję większe ryzyko wystąpienia choroby podczas stosowania salicylanów i/lub jego pochodnych.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Brak informacji nt stosowania u kobiet w ciąży	Nie stwierdzono szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu i noworodka. Brak dalszych istotnych badań epidemiologicznych. W kilku przypadkach opisano jednak, że stosowanie mesalazyny w okresie ciąży może być związane ze zwiększoną częstością porodów przedwczesnych i zmniejszoną masą urodzeniową noworodków. Ponadto u dzieci matek leczonych w okresie ciąży mesalazyną obserwowano pojedyncze przypadki niewydolności nerek, ostrej niewydolności nadnerczy oraz zaburzeń hematologicznych (pancytopenia, leukopenia, małopłytkowość, anemia). Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego negatywnego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka.
Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących piersią	Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania preparatu Crohnax podczas karmienia piersią. Nie można wykluczyć zatem wystąpienia u niemowląt reakcji nadwrażliwości objawiającej się np. biegunką – w takim przypadku należy przerwać karmienie piersią.
Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat	Z powodu braku danych nie należy stosować produktu w tej grupie wiekowej.

VI.2.5 Podsumowanie kroków podejmowanych w celu ograniczenia ryzyka w odniesieniu do określonych założeń.

Produkty lecznicze Crohnax, czopki, 500 mg i Crohnax, czopki, 1000 mg, posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczoną dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Ulotka dołączona do opakowania stanowi skróconą wersję ChPL napisaną w języku zrozumiałym dla pacjenta. Przedstawione w tych dokumentach działania traktowane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta produktów leczniczych Crohnax, czopki, 500 mg i Crohnax, czopki, 1000 mg, znajdzie się na stronie URPL.

Produkty lecznicze Crohnax, czopki, 500 mg i Crohnax, czopki, 1000 mg, nie mają wdrożonych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu.

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym.

Nie dotyczy.