

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mezavant 1.200 mg comprimidos de liberación prolongada gastrorresistentes.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1.200 mg de mesalazina, y 30 mg de glicolato sódico de almidón (almidón de patata) y otros excipientes.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada gastrorresistentes.

Comprimido recubierto con película (las dimensiones son 20,5 × 9,5 × 7,5 mm), elipsoidal, marrón rojizo, marcado en relieve por un lado con S476.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos, ancianos incluidos (>65 años)

Inducción y mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

##### Niños y adolescentes (que pesen más de 50 kg y tengan 10 años o más)

Inducción y mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Mezavant está concebido para administrarse una vez al día por vía oral. Los comprimidos no se deben machacar ni masticar y deben ingerirse con comida.

##### *Adultos, ancianos incluidos (> 65 años)*

Inducción de la remisión: deben tomarse de 2,4 g a 4,8 g (de dos a cuatro comprimidos) una vez al día. La dosis más alta de 4,8 g por día está recomendada para pacientes que no responden a dosis más bajas de mesalazina. Al administrar la dosis más alta (4,8 g por día) se debe evaluar el efecto del tratamiento a las 8 semanas.

Mantenimiento de la remisión: deben tomarse 2,4 g (dos comprimidos) una vez al día.

##### *Niños y adolescentes (que pesen más de 50 kg y tengan 10 años o más)*

Inducción de la remisión (8 semanas iniciales): deben tomarse de 2,4 g a 4,8 g (de dos a cuatro comprimidos) una vez al día.

Mantenimiento de la remisión: deben tomarse 2,4 g (dos comprimidos) una vez al día.

Los comprimidos de 1.200 mg de mesalazina no deben administrarse a pacientes pediátricos que pesen 50 kg o menos ni tampoco deben utilizarse en pacientes pediátricos menores de 10 años ya que no se dispone de datos sobre su eficacia y seguridad.

### *Insuficiencia renal o hepática*

No se han realizado estudios específicos para investigar los efectos de mesalazina en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### **4.3. Contraindicaciones**

Antecedentes de hipersensibilidad a los salicilatos (incluida la mesalazina) o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

Disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) y/o insuficiencia hepática grave.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Las notificaciones de disfunción renal, incluida la nefropatía de cambios mínimos, la nefritis intersticial aguda/crónica y la insuficiencia renal, se han asociado con preparados que contienen mesalazina y con profármacos de mesalazina. Mezavant debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal confirmada de leve a moderada. Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento y al menos dos veces al año durante el mismo, basado en el juicio clínico teniendo en cuenta la función renal basal. **El tratamiento con mesalazina debe suspenderse si la función renal se deteriora.**

Los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, especialmente con asma, corren el riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad y deben controlarse exhaustivamente.

En raras ocasiones después del tratamiento con mesalazina, se han notificado discrasias sanguíneas graves. Si el paciente sufre hemorragias, hematomas, púrpura, anemia, fiebre o dolor faringolaríngeo de forma inexplicable, deben realizarse investigaciones hematológicas. Si se sospecha que hay discrasia sanguínea, debe finalizarse el tratamiento. (ver secciones 4.5 y 4.8).

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad cardiaca (miocarditis y pericarditis) inducidas por la mesalazina en raras ocasiones con Mezavant y con otros preparados que contienen mesalazina. Debe tenerse cuidado al recetar este medicamento a pacientes con afecciones que les predispongan a sufrir miocarditis o pericarditis. Si se sospecha que se puede producir una reacción de hipersensibilidad, no se deben volver a administrar productos que contengan mesalazina.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas (RAC) graves, como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), con el tratamiento con mesalazina. La administración de mesalazina debe interrumpirse ante la primera aparición de signos y síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

La mesalazina se ha asociado con síndrome de intolerancia agudo que puede ser difícil de distinguir de un empeoramiento en la enfermedad intestinal inflamatoria. Aunque no se ha determinado la frecuencia exacta de aparición, se ha dado en un 3 % de los pacientes de ensayos clínicos controlados de mesalazina o sulfasalazina. Los síntomas incluyen calambres, dolor abdominal agudo y diarrea hemorrágica, y a veces, fiebre, cefalea y exantema. Si se sospecha de síndrome de intolerancia agudo, es necesaria la interrupción inmediata y los productos que contengan mesalazina no se deben volver a administrar.

Se han notificado casos de aumentos en los niveles de enzimas hepáticas en pacientes que tomaban preparados con mesalazina. Se recomienda precaución si se administra mesalazina a pacientes con insuficiencia hepática.

Debe prestarse atención al tratar a pacientes alérgicos a la sulfasalazina debido al posible riesgo de reacciones de sensibilidad cruzada entre la sulfasalazina y la mesalazina.

Una obstrucción orgánica o funcional en la parte superior del tubo digestivo podría retrasar el comienzo de los efectos del producto.

Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, incluidos cálculos con un contenido de mesalazina del 100 %. Se recomienda asegurarse de una ingesta de líquidos adecuada durante el tratamiento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis máxima recomendada (4 comprimidos); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### *Interferencia con las pruebas analíticas*

El uso de mesalazina puede provocar resultados de pruebas falsamente elevados al medir la normetanefrina urinaria mediante cromatografía de líquidos con detección electroquímica, debido a la similitud en los cromatogramas del metabolito principal de la normetanefrina y la mesalazina, el ácido N-acetil-5-aminosalicílico (N-Ac-5-ASA). Debe considerarse una prueba alternativa selectiva para la normetanefrina.

La mesalazina puede producir un cambio de color de la orina de color rojo-marrón tras el contacto con lejía de hipoclorito de sodio (por ejemplo, en los inodoros limpiados con ciertas lejías que contienen hipoclorito de sodio).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se han realizado estudios de interacciones farmacológicas en sujetos adultos sanos con Mezavant para investigar cualquier efecto de este medicamento en la farmacocinética y la seguridad de tres antibióticos usados habitualmente. No hubo interacciones clínicamente significativas de Mezavant con la amoxicilina, el metronidazol ni el sulfametoxazol.

Sin embargo, se han notificado los siguientes casos de interacciones farmacológicas para otros productos que contienen mesalazina.

- Se recomienda precaución con el uso concomitante de mesalazina y agentes nefrotóxicos conocidos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la azatioprina, ya que podrían aumentar el riesgo de reacciones adversas renales.
- La mesalazina inhibe la tiopurina metiltransferasa. En pacientes que reciben azatioprina, 6 mercaptopurina y/o cualquier otro principio activo conocido que cause mielotoxicidad, se recomienda precaución con el uso concurrente de mesalazina, ya que puede aumentar la posibilidad de que se produzcan discrasias sanguíneas, insuficiencia medular y complicaciones relacionadas. (ver secciones 4.4 y 4.8).
- La administración con anticoagulantes derivados de la cumarina, como la warfarina podría resultar en una menor actividad anticoagulante. El tiempo de protrombina se debe controlar meticulosamente si esta combinación es esencial.

Se recomienda administrar Mezavant con comida. (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

La experiencia con la mesalazina es limitada en mujeres embarazadas. La mesalazina pasa a través de la barrera placentaria pero las concentraciones para el feto son mucho menores que las que se utilizan para el

uso terapéutico en adultos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de la mesalazina durante el embarazo, el desarrollo embrional y fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Se han notificado resultados adversos (incluyendo alteraciones en los recuentos sanguíneos tales como leucopenia, trombocitopenia y anemia) en lactantes nacidos de madres que estuvieron expuestas a la mesalazina durante el embarazo. La mesalazina se debe utilizar durante el embarazo sólo cuando los beneficios superan a los riesgos. Se debe tener cuidado cuando se utilizan dosis altas de mesalazina.

### Lactancia

La mesalazina se excreta en la leche materna en bajas concentraciones. La forma acetilada de la mesalazina se excreta en la leche materna en mayores concentraciones. Se debe tener precaución si se usa mesalazina durante el período de lactancia y debe usarse sólo si los beneficios superan los riesgos. Esporádicamente, se ha notificado diarrea aguda en lactantes.

### Fertilidad

Los datos sobre la mesalazina no muestran un efecto prolongado sobre la fertilidad masculina.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Se considera que mesalazina tiene una influencia insignificante sobre estas habilidades.

## **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con mayor frecuencia en el análisis de los datos de seguridad agrupados de los estudios clínicos con Mezavant, que incluían a 3.611 pacientes, fueron colitis (incluida la colitis ulcerosa) 5,8 %, dolor abdominal 4,9 %, cefalea 4,5 %, prueba anormal de función hepática 2,1 %, diarrea 2,0 % y náuseas 1,9 %.

El perfil de seguridad en la población pediátrica es congruente con el perfil de seguridad en los estudios en adultos y en la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y sistemas (ver la tabla siguiente). En cada sistema de clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas se ordenan bajo encabezamientos de frecuencia, con las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)".

<b>Reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas a Mezavant</b>		
<b>Sistema de clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Incidencias</b>	<b>Reacción adversa a medicamento</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia*
	Raras	Agranulocitosis*
	Frecuencia no conocida	Anemia aplásica*, leucopenia*, neutropenia*, pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Edema facial
	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad*, shock anafiláctico, angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea*
	Poco frecuentes	Mareos, somnolencia, temblores
	Frecuencia no conocida	Aumento de la presión intracraneal, neuropatía
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Dolor de oído
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia
	Frecuencia no conocida	Miocarditis*, pericarditis*
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Dolor faringolaríngeo*
	Frecuencia no conocida	Neumonitis por hipersensibilidad (incluidas neumonitis intersticial, alveolitis alérgica, neumonitis eosinofílica), broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Distensión abdominal, dolor abdominal*, colitis, diarrea*, dispepsia, vómitos, flatulencia, náuseas
	Poco frecuentes	Pancreatitis, pólipo rectal

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Prueba anormal de función hepática* (p. ej.: ALT, AST, bilirrubina)
	Frecuencia no conocida	Hepatitis, hepatotoxicidad, colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito, exantema*
	Poco frecuentes	Acné, alopecia, urticaria
	Raras	Fotosensibilidad
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
	Poco frecuentes	Mialgia
	Frecuencia no conocida	Síndrome similar al lupus eritematoso sistémico, síndromeseudolupus
Trastornos renales y urinarios	Raras	Insuficiencia renal*
	Frecuencia no conocida	Nefritis intersticial*, síndrome nefrótico*, nefrolitiasis*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Oligospermia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia, fatiga, pirexia*

\*Ver sección 4.4.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Aumento de la presión intracraneal*

Se han comunicado casos de aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral o hipertensión intracraneal benigna) con el uso de mesalaminas. Esta afección, si no se detecta, puede dar lugar a una restricción del campo visual y puede avanzar hasta la pérdida permanente de la visión. Si se produce este síndrome, se debe suspender el tratamiento con mesalamina

##### *Fotosensibilidad*

Se han notificado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.

#### *Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)*

Se han notificado reacciones adversas cutáneas (RAC) graves, como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociadas a la administración de mesalazina (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

Mezavant es un aminosalicilato y los signos de toxicidad al salicilato incluyen acúfenos, vértigo, cefalea, confusión, somnolencia, edema pulmonar, deshidratación como resultado de sudoración, diarrea y vómitos, hipoglucemia, hiperventilación, alteración en el equilibrio de los electrolitos y del pH sanguíneo e hipertermia.

El tratamiento convencional para la toxicidad al salicilato podría ser beneficioso en caso de sobredosis aguda. La hipoglucemia y el desequilibrio en los líquidos y electrolitos debe corregirse mediante la administración de un tratamiento adecuado. Debe mantenerse una función renal adecuada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Ácido aminosalicílico y agentes similares código ATC: A07E C02

#### Mecanismo de acción

La mesalazina es un aminosalicilato. El mecanismo de acción de la mesalazina no se conoce plenamente, pero parece tener un efecto antiinflamatorio tópico en las células epiteliales del colon. La producción de metabolitos del ácido araquidónico en la mucosa, tanto a través de las vías de la ciclooxigenasa como de las vías de la lipooxigenasa, aumenta en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica y es posible que la mesalazina disminuya la inflamación bloqueando la ciclooxigenasa e inhibiendo la producción de prostaglandina en el colon. La mesalazina tiene el potencial de inhibir la activación del factor nuclear kappa B (NFκB) y, por consiguiente, la producción de citocinas proinflamatorias clave. Recientemente se ha propuesto que la afectación de los receptores nucleares PPAR-γ, (la forma γ de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas) podría intervenir en la colitis ulcerosa. Los agonistas de los receptores PPAR-γ han mostrado su eficacia en la colitis ulcerosa, y hay más indicios de que el mecanismo de acción de la mesalazina podría estar mediado por los receptores PPAR-γ.

#### Efectos farmacodinámicos

Los comprimidos de Mezavant contienen un núcleo de 1,2 g de mesalazina (ácido 5- aminosalicílico), formulado en un sistema de matrices múltiples. Este sistema está recubierto de copolímeros de ácido

metacrílico– metacrilato de metilo (1:1) and copolímero de ácido metacrílico– metacrilato de metilo (1:2), diseñados para retardar la liberación de la mesalazina hasta la exposición a un pH de aproximadamente 7.

### Eficacia clínica y seguridad

Mezavant se ha investigado en dos estudios controlados con placebo, de fase 3, de diseño parecido (SPD476-301 y SPD476-302), realizados en 623 pacientes aleatorizados con colitis ulcerosa activa de leve a moderada. La administración de 2,4 g/día y 4,8 g/día de Mezavant con comida dio como resultado una superioridad estadística en comparación con el placebo en cuanto al número de pacientes que lograron la remisión de la colitis ulcerosa después del tratamiento de 8 semanas. Usando el índice de actividad de la enfermedad relativo a la colitis ulcerosa (UC-DAI), la remisión se definió como una puntuación UC DAI de  $\leq 1$  con una puntuación de 0 para la hemorragia rectal y la frecuencia de defecación, y al menos una reducción de 1 punto en la puntuación de sigmoidoscopia en comparación con el valor basal. El estudio SPD476-302 incluyó un comparador, 2,4 g/día de mesalazina de liberación modificada pH 7-dependiente (0,8 g administrados en 3 dosis divididas), como grupo de referencia interno. Se obtuvieron los siguientes resultados con respecto a la variable principal de remisión:

<b>Estudio SPD476-301 (n =262<sup>#</sup>)</b>				
	Placebo	2,4 g/día de Mezavant en dos dosis divididas	4,8 g/día de Mezavant una vez al día	
porcentaje de pacientes en remisión	12,9	34,1*	29,2*	
<b>Estudio SPD476-302 (n = 341<sup>#</sup>)</b>				
	Placebo	2,4 g/día de Mezavant una vez al día	4,8 g/día de Mezavant una vez al día	2,4 g/día de mesalazina de liberación modificada pH 7-dependiente en tres dosis
porcentaje de pacientes en remisión	22,1	40,5*	41,2*	32,6 <sup>NS</sup>

<sup>#</sup> Basado en la población de intención de tratamiento; \* Estadísticamente distinto al placebo ( $p < 0,025$ ); <sup>NS</sup> No significativo ( $p > 0,05$ )

Se realizó un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos en 107 pacientes pediátricos de 5 a 17 años de edad (inclusive) con colitis ulcerosa de leve a moderada, para determinar la seguridad y la eficacia de Mezavant en ambas fases, aguda con doble ciego (*Double-Blind Acute*, DBA) y de mantenimiento con doble ciego (*Double-Blind Maintenance*, DBM). Los sujetos recibieron una dosis baja o alta de mesalazina basada en el peso en cuatro grupos de peso: de 18 kg a  $\leq 23$  kg (n = 3), de  $> 23$  kg a  $\leq 35$  kg (n = 9), de  $> 35$  kg a  $\leq 50$  kg (n = 29), y de  $> 50$  kg a  $\leq 90$  kg (n = 66). La dosis baja osciló entre 900 mg/día y 2.400 mg/día y la dosis alta entre 1.800 mg/día y 4.800 mg/día. Los efectos clínicos de los comprimidos de 1.200 mg de mesalazina se evaluaron en 66 sujetos de  $> 50$  kg a  $\leq 90$  kg en el intervalo de edades de 10 a 17 años.



La variable principal de las fases de tratamiento con doble ciego se definió en función de la respuesta clínica. La respuesta clínica se definió como una puntuación parcial de  $\leq 1$  en el índice de actividad de colitis ulcerosa (*Ulcerative Colitis Disease Activity Index*, UC-DAI), con una puntuación de 0 para la hemorragia rectal,  $\leq 1$  para la frecuencia de las deposiciones y una valoración global de los médicos (*Physician's Global Assessment*) = 0.

Después de 8 semanas de tratamiento en la fase DBA, un 37,0 % de los sujetos lograron una respuesta clínica en el grupo de dosis baja en comparación con el 65,4 % de los sujetos en el grupo de dosis alta. Las tasas de respuesta a la Semana 8 en estos grupos de dosis fueron del 50,0 % y del 56,3 % respectivamente en sujetos con un peso  $>50$  kg a  $\leq 90$  kg y a los que se administraron comprimidos de 1.200 mg de mesalazina. En la fase DBM, después de 26 semanas de tratamiento, el 54,8 % de los sujetos mantuvo una respuesta clínica en el grupo de dosis bajas en comparación con el 53,3 % en el grupo de dosis altas. La tasa de respuesta a la Semana 26 fue del 50 % en ambos grupos de dosis en sujetos con un peso de  $>50$  kg a  $\leq 90$  kg a los que se administraron comprimidos de 1.200 mg de mesalazina. El estudio no tenía poder estadístico para evaluar las diferencias entre la dosis baja y la dosis alta.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se conoce plenamente el mecanismo de acción de la mesalazina (5-ASA) pero parece ser tóxico y por lo tanto la eficacia clínica de mesalazina no se correlaciona con el perfil farmacocinético. Una vía principal de aclaramiento de la mesalazina es a través del metabolismo a ácido N-acetil-5-aminosalicílico (N-Ac-5-ASA), que es farmacológicamente inactivo.

### Absorción

Los estudios de gammagrafía han demostrado que una única dosis de 1,2 g de mesalazina pasaba rápidamente e intacta a través del tubo digestivo superior en voluntarios sanos en ayunas. Las imágenes gammagráficas mostraron un rastro por el colon del trazador radiomarcado, lo que indicaba que la mesalazina se había extendido por toda esa zona del tubo digestivo. La desintegración completa de mesalazina y la liberación completa de la mesalazina tuvieron lugar después de aproximadamente 17,4 horas.

La absorción total de la mesalazina de 2,4 g o 4,8 g de mesalazina administrado una vez al día durante 14 días a voluntarios sanos resultó ser de aproximadamente el 21-22% de la dosis administrada.

En un estudio de dosis únicas, se administraron 1,2 g, 2,4 g y 4,8 g de mesalazina a sujetos sanos en ayunas. Las concentraciones plasmáticas de mesalazina se detectaron después de 2 horas y alcanzaron la concentración máxima alrededor de 9-12 horas como media para las dosis estudiadas. Los parámetros farmacocinéticos son muy variables entre sujetos. La exposición sistémica de la mesalazina en cuanto al área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) fue proporcional a la dosis entre 1,2 g y 4,8 g de mesalazina. Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) de la mesalazina aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis entre 1,2 g y 2,4 g y de forma subproporcional entre 2,4 g y 4,8 g de mesalazina. El valor normalizado de la dosis de 4,8 g representó, como promedio, el 74% del valor de 2,4 g en función de las medias geométricas.

En un estudio farmacocinético de dosis únicas y de dosis múltiples de 2,4 y 4,8 g de mesalazina administrado con comidas normales a 56 voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas de mesalazina se detectaron después de 4 horas y registraron máximas alrededor de 8 horas después de una dosis única. En estado estable (generalmente logrado dos días después de la dosis), la acumulación de 5-ASA fue de 1,1 a 1,4 veces para las dosis de 2,4 g y 4,8 g respectivamente, por encima de la esperada en base a la farmacocinética de dosis única.

La administración de una única dosis de 4,8 g de mesalazina con una comida rica en grasas dio lugar a un mayor retraso de la absorción, y los niveles en plasma de mesalazina se detectaron aproximadamente 4

horas después de la administración. Sin embargo, una comida rica en grasas aumentó la exposición sistémica de la mesalazina ( $C_{\text{máx}}$  media en un 91%; AUC media, 16%) en comparación con los resultados en ayunas. mesalazina se administró con alimentos en los ensayos de fase 3.

En un estudio farmacocinético de dosis únicas de mesalazina, se administró 4,8 g en ayunas a 71 voluntarios sanos, hombres y mujeres [28 jóvenes (18-35 años); 28 ancianos (65-75 años); 15 ancianos (>75 años)]. El aumento de la edad produjo una mayor exposición sistémica (hasta 2 veces mayor aproximadamente, en base al AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> y  $C_{\text{máx}}$ ) a la mesalazina y su metabolito el ácido N-acetil-5-aminosalicílico, pero no afectó al porcentaje de mesalazina absorbido. El aumento de la edad produjo una eliminación aparente más lenta de la mesalazina, aunque hubo una alta variabilidad entre sujetos. Las exposiciones sistémicas en sujetos individuales estaban inversamente correlacionadas con la función renal como se evaluó por el aclaramiento de la creatinina estimado.

En un estudio multicéntrico y abierto en fase I, (SPD476-112) en sujetos pediátricos (de 5 a 17 años de edad) con diagnóstico de CU, la pauta de administración de mesalazina se estratificó por peso. Los sujetos fueron asignados al azar a 1 de 3 tratamientos posibles: 30, 60, o 100 mg/kg/día. Los sujetos recibieron una dosis total de entre 900 y 4.800 mg de mesalazina al día durante 7 días.

El estado de equilibrio farmacocinético se alcanzó hacia el día 5 para todas las dosis. En el día 7, la exposición sistémica a 5-ASA, medida por la media de las AUCs y  $C_{\text{máx,ee}}$ , se incrementó de forma proporcional a la dosis entre 30 y 60 mg/kg/día de mesalazina. Entre los 60 y 100 mg/kg/día, la exposición sistémica de mesalazina aumentó de forma menor que proporcional. El porcentaje medio de mesalazina absorbida (basada en la recuperación urinaria) fue similar a dosis de 30 y 60 mg/kg/día, siendo un 29,4 % y un 27,0 %, respectivamente. Estos resultados son similares al porcentaje de la dosis de mesalazina absorbida en adultos de un estudio anterior (SPD476-105), con valores que oscilan entre el 17 y el 22 % para los hombres adultos y entre el 24 y el 32 % para las mujeres adultas.

El porcentaje de mesalazina absorbido fue menor a 100 mg/kg/día de 5-ASA (22,1 %). No hubo ninguna diferencia discernible en la exposición sistémica de 5-ASA (y N-Ac-5-ASA) entre los niños (de 5 a 12 años de edad) y los adolescentes (de 13 a 17 años de edad) con este paradigma de pauta de administración basada en el peso (es decir, mg/kg).

### Distribución

Tras la administración de mesalazina, se cree que el perfil de distribución de la mesalazina es el mismo que el de otros productos que contienen mesalazina. La mesalazina tiene un volumen de distribución relativamente pequeño, de aproximadamente 18 l, lo que confirma la penetración extravascular mínima del medicamento sistémicamente disponible. La mesalazina se une en un 43 % a las proteínas plasmáticas y el N-acetil-5-aminosalicílico se une en un 78-83%, cuando las concentraciones plasmáticas *in vitro* son de hasta 2,5 µg/ml y de hasta 10µg/ml respectivamente.

### Metabolismo o Biotransformación

El único metabolito importante de la mesalazina es el ácido N-acetil-5-aminosalicílico, que es farmacológicamente inactivo. Su formación se produce por la actividad de la N-acetiltransferasa-1 (NAT-1) en el hígado y en el citosol de las células de la mucosa intestinal.

### Eliminación

La eliminación de la mesalazina absorbida se produce principalmente a través de la vía renal después del metabolismo a ácido N-acetil-5-aminosalicílico (acetilación). Sin embargo, la excreción del fármaco

original en la orina es limitada también. De aproximadamente el 21-22% de la dosis absorbida, menos del 8% de la dosis se excretó sin alterar en la orina en estado estacionario después de 24 horas, en comparación con más del 13% del ácido N-acetil-5-aminosalicílico. Las semividas terminales aparentes de la mesalazina y de su metabolito principal después de la administración de 2,4 g y 4,8 g de mesalazina fueron, como promedio, 7-9 horas y 8-12 horas, respectivamente.

En adultos, las medias de los aclaramientos renales ( $CL_R$ ) fueron de 1,8 l/h y 2,9 l/h con dosis únicas de 2,4 g y 4,8 g respectivamente, y fueron ligeramente mayores el día 14 con dosis múltiples: 5,5 l/h y 6,4 l/h con 2,4 g/día y 4,8 g/día. Las medias de los aclaramientos renales del metabolito fueron mayores, aproximadamente 12-15 l/h tras dosis únicas y dosis múltiples de Mezavant de 2,4 g/día y 4,8 g/día.

En los pacientes pediátricos, la media del aclaramiento renal de 5-ASA en situación de equilibrio osciló entre aproximadamente 5,0 y 6,5 l/h (83-108 ml/min.), que es similar a la observada con los voluntarios adultos.  $CL_R$  tendió a disminuir con el aumento de la dosis, y las estimaciones individuales de  $CL_R$  fueron muy variables. La media de  $CL_R$  del N-Ac-5-ASA osciló entre 10,0 y 16,2 l/h (166-270 ml/min.), tendiendo a disminuir con el aumento de la dosis.

#### Insuficiencia hepática

No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática que toman mesalazina. La exposición sistémica a la mesalazina aumentó hasta el doble en sujetos ancianos (>65 años, con un aclaramiento de la creatinina medio de 68 – 76 ml/min) en comparación con sujetos adultos más jóvenes (18-35 años, aclaramiento de la creatinina medio de 124 ml/min) después de una sola dosis de 4,8 g de mesalazina.

#### Insuficiencia renal

Las exposiciones sistémicas en los sujetos individuales estaban inversamente correlacionadas con la función renal según se valoró mediante el aclaramiento de la creatinina estimado.

#### Ancianos

Los datos farmacocinéticos no se han investigado en ancianos.

Debe considerarse el posible impacto en el uso seguro de mesalazina en la población anciana en la práctica clínica. Además, en pacientes con insuficiencia renal, el descenso resultante en la tasa de eliminación y el aumento en la concentración sistémica de mesalazina puede suponer un mayor riesgo de reacciones adversas nefrotóxicas. (Ver sección 4.4).

En diferentes estudios clínicos con Mezavant, el AUC de mesalazina en plasma en las mujeres pareció ser 2 veces mayor que en los hombres.

Basándose en datos farmacocinéticos limitados, la farmacocinética de 5-ASA y Ac-5-ASA parece comparable entre los sujetos de origen caucásico e hispano.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Carboximetilcelulosa de sodio

Cera carnauba

Ácido esteárico

Sílice coloidal hidratado

Glicolato sódico de almidón (tipo A) (procedente de patata)  
Talco  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento de película

Talco  
Copolímero de ácido metacrílico– metacrilato de metilo (1:1)  
Copolímero de ácido metacrílico– metacrilato de metilo (1:2)  
Trietilcitrato  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido férrico rojo (E172)  
Macrogol 6000

#### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

#### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos están envasados en envases alveolados con lámina de poliamida/aluminio/PVC con una lámina atravesable de aluminio.

Los envases contienen 60 ó 120 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublín 2, D02 HW68  
Irlanda

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

70144

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Octubre 2008

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023