

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azzavix 1000 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente de Azzavix contiene 1.000 mg de mesalazina

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido gastrorresistente contiene 4,26 mmoles de sodio (98 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistentes

Comprimidos oblongos de 22 mm de longitud y 11 mm de diámetro, con recubrimiento homogéneo gastrorresistente de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Azzavix comprimidos está indicado en:

- Tratamiento de la fase aguda de la colitis ulcerosa leve a moderada.
- Tratamiento de mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Durante la fase inflamatoria aguda y en la terapia de mantenimiento a largo plazo, el paciente debe seguir rigurosamente el tratamiento establecido por el médico para asegurar el efecto terapéutico deseado.

Adultos

La dosificación deberá ajustarse en función de la respuesta del paciente. Se recomienda la siguiente dosificación:

- Colitis ulcerosa (fase aguda): 1,5 - 4 g de mesalazina/día, en una o varias tomas. La dosis de 4 g por día está recomendada para pacientes que no responden a dosis más bajas de mesalazina evaluando a las 8 semanas el efecto del tratamiento.
- Colitis ulcerosa (mantenimiento de la remisión): 1,5 - 3 g de mesalazina/día, en una o varias tomas. La dosis de 3 g /día está recomendada para pacientes que no responden a dosis más bajas de mesalazina, así como para pacientes que han requerido dosis elevadas para la inducción de la remisión.

Para ajustar la posología, existe una presentación con menor dosis: Azzavix 500 mg comprimidos gastrorresistentes.

Población de edad avanzada

No se han realizado estudios. La administración de Azzavix en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución y siempre limitada a aquellos pacientes con la función renal normal.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de mesalazina en niños y adolescentes menores de 18 años. No administrar a niños menores de 5 años.

Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos deben administrarse antes de las comidas y deben ingerirse enteros con ayuda de líquido. Azzavix comprimidos gastrorresistentes está compuesto por un núcleo que contiene mesalazina y un recubrimiento inerte. Por este motivo los comprimidos no se deben ser partir, masticar o aplastar.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hipersensibilidad a los salicilatos y sus derivados
- Insuficiencia renal o hepática grave.

Diátesis hemorrágica

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración de Claversal debe efectuarse con precaución en los siguientes casos:

- Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. Dado que la mesalazina, también conocida como ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), se elimina fundamentalmente mediante acetilación y posterior excreción urinaria, los pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal deben ser vigilados estrechamente, por lo que es conveniente realizar pruebas de la función hepática y renal antes de la instauración del tratamiento y periódicamente durante el mismo. El tratamiento con Claversal debe suspenderse inmediatamente si hay evidencia de deterioro renal. En los pacientes que desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento, es posible que se sospeche de nefrotoxicidad inducida por la mesalazina.
- Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, lo que incluye la aparición de cálculos con un contenido de mesalazina del 100%. Se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.
- Ha habido informes de aumentos de los niveles de enzimas hepáticas en pacientes que toman medicamentos con mesalazina. La función hepática debe ser evaluada antes y durante el tratamiento de acuerdo con criterios médicos. Se recomienda precaución si se administra Claversal a pacientes con insuficiencia hepática (ver 4.3 Contraindicaciones).
- Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a sulfasalazina deben mantenerse bajo estrecha vigilancia médica. En caso de reacciones de intolerancia aguda, tales como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, cefalea severa y erupciones cutáneas, el tratamiento se debe suspender inmediatamente.
- Los pacientes con enfermedades pulmonares, particularmente asma, deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento.

- Rara vez se ha informado sobre reacciones de hipersensibilidad cardíaca inducidas por mesalazina (miocarditis y pericarditis). Se debe tener precaución al tratar con mesalazina a pacientes con condiciones que los predisponen a miocarditis o pericarditis. Si existe la sospecha de una reacción de hipersensibilidad cardíaca, no se deben volver a administrar productos que contengan mesalazina.
- En raras ocasiones se han reportado discrasias sanguíneas graves después del tratamiento con mesalazina. Se deben realizar investigaciones hematológicas si el paciente sufre hemorragias inexplicables, moretones, púrpura, anemia, fiebre o dolor faringolaríngeo. Debe interrumpirse el tratamiento con Claversal en caso de que haya sospecha de discrasia sanguínea (véanse las secciones 4.3 y 4.5).
- Se recomienda precaución al tratar a pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa.
- No debe administrarse Claversal comprimidos gastrorresistentes concomitantemente con laxantes de tipo lactulosa o similares, ya que reducen el pH de las heces y pueden impedir la liberación del principio activo.
- Los análisis de sangre (fórmula leucocitaria; pruebas de la función hepática como la ALT y la creatinina sérica) deben determinarse antes y durante el tratamiento, de acuerdo con la elección del médico tratante.
- Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el tratamiento de mesalazina. La administración de mesalazina debe suspenderse ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como exantema cutáneo, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
- 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).
- Hipertensión intracraneal idiopática: se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral) en pacientes que reciben mesalazina. Debe advertirse a los pacientes de los signos y síntomas de hipertensión intracraneal idiopática, incluyendo dolor de cabeza intenso o recurrente, alteraciones visuales o acúfenos. Si se produce hipertensión intracraneal idiopática, debe considerarse la interrupción del tratamiento con mesalazina.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 98 mg de sodio por comprimido gastrorresistente, equivalente al 5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

La dosis máxima diaria de este medicamento (4g) equivale aproximadamente al 20% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio.

Este medicamento tiene un elevado contenido en sodio por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En común con otros salicilatos, la mesalazina puede:

- Reducir la actividad anticoagulante de anticoagulantes derivados de la cumarina, como la warfarina.

- Potenciar el efecto reductor de la glucemia de las sulfonilureas.
- Antagonizar los efectos uricosúricos de probenecid y sulfpirona.
- Manifestar la toxicidad de los salicilatos a dosis más bajas de las habituales cuando se administra simultáneamente con furosemida debido a la competencia por los lugares de excreción renal.
- Aumentar el riesgo de reacciones adversas renales con el uso concomitante de agentes nefrotóxicos conocidos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la azatioprina.
- Aumentar los efectos mielosupresores de azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina. Se recomienda precaución en pacientes tratados con azatioprina, 6- mercaptopurina o tioguanina y mesalazina ya que puede aumentar la posibilidad de que se produzcan discrasias sanguíneas. Se deben monitorizar regularmente los parámetros hematológicos (especialmente los leucocitos y trombocitos) sobre todo al inicio de tal combinación terapéutica.
- Disminuir el efecto natriurético de espironolactona.
- Mesalazina puede retrasar la excreción de metotrexato.

Los laxantes del tipo lactulosa o similares pueden impedir la liberación de mesalazina desde el comprimido lo que reduciría su efecto (ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mesalazine no se debe utilizar durante el embarazo y la lactancia, excepto cuando según la opinión del médico especialista el beneficio potencial supere al riesgo. La enfermedad de base en sí misma (Enfermedad inflamatoria intestinal EII) puede aumentar los riesgos de resultado adverso del embarazo.

Embarazo

Se sabe que la mesalazina atraviesa la barrera placentaria y la concentración en el cordón umbilical es una décima parte de la concentración en el plasma materno. El metabolito acetil mesalazina se encuentra en la misma concentración en el cordón umbilical y en el plasma de la madre. Los estudios en animales con mesalazina oral, no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos con relación al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo postnatal. No existen estudios adecuados y controlados del uso de mesalazina en mujeres embarazadas. Los datos publicados sobre mesalazina en humanos son limitados y muestran que no hay un aumento de la tasa global de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran un aumento de la tasa de partos pretérmino, muerte fetal, y bajo peso al nacer; sin embargo, estos resultados adversos del embarazo también están asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal activa.

Se han reportado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) en recién nacidos de madres tratadas con mesalazina.

En un caso aislado de utilización a largo plazo de dosis altas de mesalazina (2-4g, vía oral) durante el embarazo, se notificó fallo renal en el neonato

Lactancia

La mesalazina pasa a la leche materna. La concentración de mesalazina en la leche materna es mucho menor que en la sangre materna, mientras que su metabolito, acetil mesalazina, aparece en concentraciones similares o superiores. No se han realizado estudios controlados de mesalazina durante la lactancia. Hasta la fecha solo se dispone de experiencia limitada durante la lactancia en mujeres, después de la aplicación oral. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad en lactantes como diarrea. En caso de que el lactante presente diarrea, la lactancia deberá interrumpirse

Fertilidad

Los datos de mesalazina en animales muestran que no tiene efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3). No existen datos, o son limitados, del efecto de la mesalazina sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se considera que la influencia de Azzavix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla por sistemas de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistemas de órganos	Frecuencia de acuerdo con la convención MedDRA		
	Raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	De frecuencia no conocida (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Reuento sanguíneo alterado (agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica)	
Trastornos del sistema inmune		Reacciones de hipersensibilidad como exantema alérgico, fiebre medicamentosa, síndrome de lupus eritematoso, pancolitis	
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea, mareo	Neuropatía periférica	Hipertensión intracraneal idiopática (ver sección 4.4)
Trastornos cardíacos	Miocarditis, pericarditis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Reacciones alérgicas pulmonares (disnea, tos, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, infiltración pulmonar, neumonitis)	
Trastornos gastrointestinales	Malestar, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, vómitos	Pancreatitis aguda. Empeoramiento de los síntomas de la colitis	
Trastornos hepatobiliares		Cambios en los parámetros de la función hepática (aumento de transaminasas y parámetros de colestasis), hepatitis, hepatitis colestásica	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Fotosensibilidad*	Alopecia, eritema multiforme	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)**
Trastornos musculoesqueléticos y		Mialgia, artralgia	

del tejido conectivo			
Trastornos renales y urinarios		Nefritis intersticial, Insuficiencia renal, Síndrome nefrótico	Nefrolitiasis
Trastornos del sistema reproductor y mamarios		Oligospermia (reversible)	

*Fotosensibilidad

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

**Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados 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

La mesalazina es un aminosalicilato, y los signos de toxicidad del salicilato incluyen tinnitus, vértigo, dolor de cabeza, confusión, somnolencia, edema pulmonar, deshidratación como resultado de la sudoración, diarrea y vómitos, hipoglucemia, hiperventilación, alteración del equilibrio electrolítico e hipertermia.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de mesalazina y el tratamiento es sintomático y de apoyo. El tratamiento convencional para la toxicidad por salicilato puede ser beneficioso en caso de sobredosis aguda. La hipoglucemia, el desequilibrio de líquidos y electrolitos deben ser corregidos mediante la administración de la terapia adecuada. Se debe mantener una función renal adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Ácido aminosalicílico y similares, código ATC: A07EC02

Mecanismo de acción

Aunque se desconoce el mecanismo de la acción antiinflamatoria del 5-ASA se esgrimen varias posibilidades:

- Inhibición de la síntesis de prostaglandinas (vía inhibición de la ciclooxygenasa), reduciendo la producción de prostaglandinas inflamatorias.
- Inhibición de la síntesis de leucotrienos quimiotácticos (vía inhibición de la lipooxygenasa), reduciendo por tanto la inflamación.
- Inhibición de la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos en el tejido inflamado.

Los datos más recientes sugieren que el 5-ASA es un antioxidante biológico y su actividad está basada en la captación de radicales libres del oxígeno

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En sujetos sanos en ayunas, los niveles máximos en plasma con las formas de liberación retardada se obtienen a las 6 horas de la ingesta, con un pico de concentración plasmática de 1,98 µg/ml de 5-ASA.

Biotransformación

La acetilación de 5-ASA ocurre en el hígado y en la pared del colon, independientemente del estado del acetilador. Parece que el proceso de acetilación es saturable; sin embargo, a dosis terapéuticas (250-500 mg) ni la concentración plasmática máxima, ni el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo para 5-ASA mostraron ninguna desviación de la linealidad de la dosis en estado de equilibrio.

Eliminación

Tras la administración oral, el 5-ASA se elimina en un alto porcentaje como Ac-5-ASA, tanto en orina como en heces. De hecho, más del 90% del fármaco detectado en la orina está en forma de metabolito.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Se ha observado toxicidad renal en estudios de toxicidad a dosis repetidas con la administración de dosis elevadas de mesalazina. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Carbonato de sodio anhidro
Glicina
Povidona
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice, anhidra coloidal
Esterato de calcio

Recubrimiento:

copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión al 30%
copolímero del ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1)

copolímero del ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2)
Dibutilsebacato
Talco
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Óxido de hierro rojo (E-172)
Povidona

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC-Aluminio empaquetado en cajas de cartón que contienen 60 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Faes Farma S.A.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85724

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

Fecha de la primera autorización Marzo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.