

PROYECTO DE PROSPECTO

Mezavant

Mesalazina 1,2 g

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Mesalazina 1,2 g. Excipientes: Estearato de Magnesio, Talco, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 6000, Ácido Esteárico, Óxido de Hierro Rojo, Glicolato de Almidón Sódico, Ácido Metacrílico Copolímero B, Trietilcitrate, Sílice Coloidal Hidrato, Cera de Carnauba (E903) Carboximetilcelulosa Sódica 7MF, Carboximetilcelulosa Sódica 7HXF, Copolímero de Ácido Metacrílico Tipo A.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antiinflamatorios intestinales del grupo ácido aminosalicílico y similares. Código ATC: A07EC02.

INDICACIONES

Indicación para adultos, incluidas personas de edad avanzada (>65 años)

Mezavant está indicado para la inducción y mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

Indicación pediátrica (que pesen más de 50 kg y tengan 10 años o más)

Mezavant está indicado para la inducción y mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

La Mesalazina es un aminosalicilato: ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). El mecanismo de acción de la Mesalazina no se conoce completamente, pero parece tener un efecto antiinflamatorio tópico sobre las células epiteliales del colon. La producción de metabolitos del ácido araquidónico en la mucosa intestinal, a través de las vías de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa, se incrementa en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica, y es posible que la Mesalazina disminuya la inflamación mediante el bloqueo de la ciclooxigenasa y la inhibición de la producción de prostaglandinas en el colon. La Mesalazina tiene el potencial de inhibir la activación del factor nuclear kappa B (NF kappa B) y en consecuencia la producción de citocinas proinflamatorias clave. Recientemente, se ha propuesto que la afectación de los receptores nucleares PPAR-gamma, (forma gamma de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas) puede estar implicado en la colitis ulcerosa. Se ha demostrado la eficacia de los agonistas de los receptores PPAR-gamma en la colitis ulcerosa y se ha ido acumulando evidencia de que el mecanismo de acción de la Mesalazina puede estar mediado por los receptores PPAR-gamma.

Eficacia clínica y seguridad

Mezavant fue investigado en dos estudios de fase III, controlados con placebo, de diseño similar (SPD476-301 y SPD476-302), realizados en 623 pacientes aleatorizados con colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

Mezavant en dosis de 2,4 g/día y 4,8 g/día, administrado con alimentos, fue estadísticamente superior al placebo en relación con el número de pacientes que lograron remisión de la colitis ulcerosa después de 8 semanas de tratamiento.

Usando el índice de actividad de la enfermedad de colitis ulcerosa (UC-DAI), la remisión se definió como una puntuación menor o igual a 1 con una puntuación de 0 para la hemorragia rectal y la frecuencia de deposiciones y una reducción de al menos 1 punto en la puntuación de sigmoidoscopia en comparación con el valor basal. El estudio SPD476-302 incluyó un comparador, Mesalazina de liberación modificada dependiente de pH 7 en dosis de 2,4 g/día (800 mg administrados en 3 dosis divididas), como un grupo de referencia interna. Se obtuvieron los siguientes resultados con respecto a la variable principal de remisión:

Estudio SPD476-301 (n = 262#)			
	Placebo	Mezavant 2,4 g/día en dos dosis divididas	Mezavant 4,8 g/día una vez al día
Porcentaje de pacientes en remisión	12,9	34,1 (*)	29,2 (*)

Estudio SPD476-302 (n = 341#)				
	Placebo	Mezavant 2,4 g/día en dos dosis divididas	Mezavant 4,8 g/día una vez al día	Mesalazina de liberación modificada dependiente de pH 7, 2,4 g/día en tres dosis divididas
Porcentaje de pacientes en remisión	22,1	40,5 (*)	41,2 (*)	32,6 (NS)

(#) Basado en la población de intención de tratamiento (ITT);

(*) Estadísticamente significativo frente a placebo ($p < 0,025$);

(NS) 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 (doble ciego aguda, DBA) y de mantenimiento con doble ciego (doble ciego mantenimiento, DBM). Los sujetos recibieron una dosis baja o alta de Mesalazina basada en el peso en cuatro grupos de peso: de 18 kg a menor o igual a 23 kg (n = 3), más de 23 kg a menor o igual a 35 kg (n = 9), más de 35 kg a menor o igual a 50 kg (n = 29), y más de 50 kg a menor o igual a 90 kg (n = 66). La dosis baja osciló entre 900 mg/día y 2,400 g/día y la dosis alta entre 1,800 g/día y 4,800 g/día. Los efectos clínicos de los comprimidos de 1,200 g de Mesalazina se evaluaron en 66 sujetos de más de 50 kg a menor o igual a 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 menor o igual a 1 en el índice de actividad de colitis ulcerosa (UC-DAI), con una puntuación de 0 para la hemorragia rectal, menor o igual a 1 para la frecuencia de las deposiciones y una valoración global de los médicos = 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 mayor a 50 kg a menor o igual a 90 kg y a los que se administraron comprimidos de 1200 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 en la semana 26 fue del 50% en ambos grupos de dosis en sujetos con un peso mayor a 50 kg a menor o igual a 90 kg y a los que se administraron comprimidos de 1,2 g de Mesalazina. El estudio no tenía poder estadístico para evaluar las diferencias entre la dosis baja y la dosis alta.

Farmacocinética

El mecanismo de acción de la Mesalazina (5-ASA) aún no está del todo dilucidado, pero parece ser tópico 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 de la metabolización a ácido N-acetil-5-aminosalicílico (Ac-5-ASA), que es farmacológicamente inactivo.

El comprimido de **Mezavant** contiene un núcleo de 1,2 g de Mesalazina (ácido 5-aminosalicílico), formulado en un sistema de matrices múltiples. Este sistema está recubierto con copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) y copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:2), que están diseñados para retrasar la liberación de la Mesalazina hasta la exposición a un pH de aproximadamente 7.

Absorción

Los estudios de centellografía han demostrado que una dosis única de 1,2 g de **Mezavant** pasaba en forma intacta y rápidamente a través del tracto gastrointestinal superior de voluntarios sanos en ayunas. Las imágenes centellográficas mostraron un rastro de trazador radiomarcado a través del colon, lo que indica que la Mesalazina se había extendido a lo largo de esta región del tracto gastrointestinal. La desintegración y liberación completa de **Mezavant** se produjo después de aproximadamente 17,4 horas.

Se observó que la absorción total de una dosis de Mesalazina 2,4 g ó 4,8 g de **Mezavant** administrada una vez al día durante 14 días a voluntarios sanos era de aproximadamente el 21-22% de la dosis administrada.

En un estudio de dosis única, se administraron dosis de 1,2 g; 2,4 g y 4,8 g de **Mezavant** en ayunas a sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas de Mesalazina se detectaron después de 2 horas de la administración y alcanzaron un máximo entre las 9 y 12 horas como media

para las dosis estudiadas. Los parámetros farmacocinéticos son muy variables entre los sujetos. La exposición sistémica de Mesalazina en relación con el Área Bajo la Curva de concentración plasmática - tiempo (ABC) fue proporcional a la dosis entre 1,2 g y 4,8 g. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de Mesalazina aumentaron de manera aproximadamente proporcional entre las dosis de 1,2 g y 2,4 g y en forma no proporcional entre las dosis de 2,4 g y 4,8 g. El valor normalizado de la dosis de 4,8 g representó en promedio, el 74% del valor de 2,4 g basado en las medias geométricas.

En un estudio farmacocinético de dosis únicas y múltiples de 2,4 y 4,8 g de **Mezavant** administrado con comidas estándar en 56 voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas de Mesalazina fueron detectables después de 4 horas y fueron máximas a las 8 horas después de la dosis única. En el estado de equilibrio (alcanzado generalmente a los 2 días después de la administración 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 lo esperado sobre la base de la farmacocinética de dosis única.

La administración de una dosis única de 4,8 g de **Mezavant** con una comida rica en grasas dio como resultado un retraso mayor en la absorción; los niveles plasmáticos de Mesalazina fueron detectables después de aproximadamente 4 horas luego de la administración de la dosis. Sin embargo, una comida rica en grasas aumentó la exposición sistémica a la Mesalazina (C_{máx} media en un 91%, ABC media en un 16%) en comparación con los resultados obtenidos en ayunas. En los ensayos de fase III **Mezavant** se administró con alimentos.

En un estudio farmacocinético de dosis únicas de **Mezavant** se administraron 4,8 g en ayunas a 71 voluntarios hombres y mujeres sanos (28 voluntarios entre 18 y 35 años de edad, 28 entre 65 y 75 y 15 de más de 75 años). El aumento de la edad produjo un aumento de la exposición sistémica (hasta aproximadamente el doble, sobre la base del ABC (0-t), ABC (0-inf) y C_{máx} de la Mesalazina y su metabolito ácido N-acetil-5-aminosalicílico, pero no afectó el porcentaje de Mesalazina absorbido. El aumento de la edad dio lugar a una eliminación aparente más lenta de la Mesalazina, aunque hubo una variabilidad elevada entre los sujetos. Las exposiciones sistémicas en sujetos individuales se correlacionaron inversamente con la función renal según lo evaluado mediante la estimación del *clearance* de la creatinina.

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, ó 100 mg/kg/ día. Los sujetos recibieron una dosis total de entre 900 y 4800 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 ABC y C_{máx}, 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

Después de la administración de **Mezavant**, se presume que el perfil de distribución de Mesalazina será el mismo que el de otros productos que contienen el fármaco. La Mesalazina tiene un volumen de distribución relativamente pequeño de aproximadamente 18 litros, lo que confirma la penetración extravascular mínima del fármaco disponible sistémicamente. La Mesalazina está unida en un 43% a las proteínas plasmáticas y el ácido N-acetil-5-aminosalicílico en un 78-83%, cuando las concentraciones plasmáticas in vitro son de hasta 2,5 mcg/ml y de hasta 10 mcg/ml, respectivamente.

Biotransformación

El único metabolito principal de la Mesalazina es el ácido N-acetil-5-aminosalicílico, que es farmacológicamente inactivo. Su formación es provocada 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 es principalmente a través de la vía renal después del metabolismo a N-acetil-5-aminosalicílico (acetilación). Sin embargo, también existe excreción limitada del fármaco original en la orina.

Aproximadamente, del 21-22% de la dosis absorbida, menos del 8% de la dosis se excretó sin cambios en la orina en el estado de equilibrio después de 24 horas, en comparación con más del 13% para el ácido N-acetil-5-aminosalicílico. Las vidas medias terminales aparentes de la Mesalazina y su metabolito principal después de la administración de 2,4 g y 4,8 g de **Mezavant** fueron, en promedio, de 7-9 horas y 8-12 horas, respectivamente.

En adultos, las medias de los *clearances* renales (CLR) 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 *clearances* 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 *clearance* 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. El CLR tendió a disminuir con el aumento de la dosis, y las estimaciones individuales de CLR fueron muy variables. La media de CLR 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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática que toman Mesalazina.

La exposición sistémica a la Mesalazina se incrementó hasta el doble en sujetos de edad avanzada (> 65 años, con un *clearance* de creatinina medio de 68-76 ml/min) en comparación con sujetos adultos más jóvenes (18-35 años, con un *clearance* de creatinina medio de 124 ml/min) después de una dosis única de 4,8 g.

Insuficiencia renal

La exposición sistémica en sujetos individuales se correlacionó inversamente con la función renal según lo evaluado mediante la estimación del *clearance* de creatinina.

Pacientes de edad avanzada

Debe considerarse el impacto potencial sobre el uso seguro de **Mezavant** en la población de edad avanzada en la práctica clínica. Por otra parte, en pacientes con insuficiencia renal, la disminución resultante en la velocidad de eliminación y el aumento de la concentración

sistémica de Mesalazina pueden constituir un mayor riesgo de reacciones adversas nefrotóxicas (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Género

En diferentes estudios clínicos con Mesalazina el ABC plasmática en mujeres fue hasta 2 veces más alta que en los hombres.

Etnia

Sobre la base de datos farmacocinéticos limitados, la farmacocinética de 5-ASA y Ac-5-ASA parece comparable entre sujetos caucásicos e hispanos.

Datos preclínicos de seguridad

En los estudios preclínicos se observaron efectos únicamente con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Mezavant se administra por vía oral una vez al día y deben tomarse con alimentos. Los comprimidos de **Mezavant** no deben partirse o triturarse debido a que son una formulación de liberación prolongada.

Adultos a partir de los 18 años, incluyendo individuos de edad avanzada (mayores de 65 años)

Para la inducción de la remisión: deben tomarse de 2,4 a 4,8 g (de dos a cuatro comprimidos) una vez al día. La dosis máxima de 4,8 g/día se recomienda para pacientes que no responden a dosis más bajas de Mesalazina. Cuando se utiliza la dosis máxima (4,8 g/día), el efecto del tratamiento debe ser evaluado a las 8 semanas.

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

Poblaciones especiales

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 1200 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 hepática o renal

No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos de Mesalazina en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver “CONTRAINDICACIONES” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a los salicilatos (incluida la Mesalazina) o a cualquiera de los excipientes de **Mezavant**.

Insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 30 ml/min/1,73 m²) y/o insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han reportado casos de disfunción renal, incluidas nefropatía con cambios mínimos, nefritis intersticial aguda / crónica e insuficiencia renal, con preparaciones que contienen Mesalazina y profármacos de Mesalazina. **Mezavant** debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal 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 deterioro crónico de la función pulmonar, especialmente asma, pueden sufrir reacciones de hipersensibilidad y deben ser monitoreados estrechamente.

Después del tratamiento con Mesalazina, se han informado en raras ocasiones discrasias sanguíneas severas. Si el paciente desarrolla hemorragias inexplicables, hematomas, púrpura, anemia, fiebre o dolor faringolaríngeo de forma inexplicable, deben realizarse investigaciones hematológicas. Si hay sospecha de discrasia sanguínea, el tratamiento debe ser interrumpido.

Se han informado en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad cardíaca (miocarditis y pericarditis) inducidas por Mezavant y con otros preparados que contienen Mesalazina. Debe tenerse precaución en la prescripción de este medicamento a pacientes con afecciones predisponentes para el desarrollo de 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.

Mesalazina se ha asociado con un síndrome de intolerancia agudo que puede ser difícil de distinguir de un empeoramiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque la frecuencia exacta de aparición no ha sido determinada, se ha producido en el 3% de los pacientes en ensayos clínicos controlados de Mesalazina o sulfasalazina. Los síntomas incluyen calambres, dolor abdominal agudo y diarrea hemorrágica, y en ocasiones, fiebre, cefalea y exantema. Si se sospecha de síndrome de intolerancia agudo, se requiere la discontinuación inmediata y no deben volver a administrarse productos que contengan Mesalazina.

Se han reportado casos de aumento de los niveles de enzimas hepáticas en pacientes que tomaban preparados que contienen Mesalazina. Se recomienda precaución si se administra **Mezavant** a pacientes con insuficiencia hepática.

Debe tenerse precaución al tratar a pacientes alérgicos a la sulfasalazina debido al riesgo potencial de reacciones de sensibilidad cruzada entre sulfasalazina y Mesalazina.

La obstrucción orgánica o funcional del tracto gastrointestinal superior puede retrasar el inicio de la acción del producto.

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.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El uso de Mesalazina puede conducir a resultados falsamente elevados en pruebas de medición de normetanefrina urinaria por cromatografía líquida con detección electroquímica, debido a la similitud de los cromatogramas de normetanefrina y el metabolito principal de la Mesalazina, ácido N-acetil-5-aminosalicílico (Ac-5-ASA). Debe considerarse una prueba alternativa y selectiva para 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).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con **Mezavant** en sujetos adultos sanos para investigar cualquier efecto de **Mezavant** sobre la farmacocinética y la seguridad de tres antibióticos utilizados comúnmente. No hubo interacciones clínicamente significativas de **Mezavant** con amoxicilina, metronidazol o sulfametoxazol.

No obstante, se han informado las siguientes interacciones farmacológicas para otros productos que contienen Mesalazina:

-se recomienda precaución en el uso concomitante de Mesalazina con agentes nefrotóxicos conocidos, incluidos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y azatioprina ya que éstos pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas renales.

-la Mesalazina inhibe la tiopurina metiltransferasa. En pacientes tratados con azatioprina, 6-mercaptopurina y/o cualquier otro principio activo conocido que cause mielotoxicidad, se recomienda la precaución en el uso concomitante de Mesalazina, ya que puede incrementarse el riesgo de discrasias sanguíneas, insuficiencia medular y complicaciones relacionadas (ver "REACCIONES ADVERSAS").

-la administración con anticoagulantes del tipo de cumarina, por ejemplo, warfarina, podría dar lugar a la disminución de la actividad anticoagulante. En caso de que esta combinación sea esencial, debe monitorearse estrechamente el tiempo de protrombina.

Se recomienda administrar **Mezavant** con alimentos, ya que su absorción es mayor que cuando se lo toma en ayunas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia con Mesalazina es limitada en mujeres embarazadas. La Mesalazina atraviesa la barrera placentaria, pero proporciona concentraciones fetales mucho más bajas que las observadas con el uso terapéutico en adultos. Los estudios en animales no indican efectos nocivos de la Mesalazina en el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo post-natal. Se han notificado efectos 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.

Debe tenerse precaución cuando se utilizan dosis elevadas 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 utiliza Mesalazina durante la lactancia y sólo si los beneficios son mayores que los riesgos. Se ha informado esporádicamente diarrea aguda en lactantes.

Fertilidad

Los datos de la Mesalazina no muestran un efecto sostenido sobre la fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se considera que Mezavant tiene una influencia insignificante en estas capacidades.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) informadas con mayor frecuencia en el análisis de seguridad combinado de estudios clínicos con **Mezavant**, que incluyeron 3611 pacientes, fueron colitis (incluida colitis ulcerosa) 5,8%, dolor abdominal 4,9%, cefalea 4,5%, prueba de función hepática anormal 2,1%, diarrea 2 % y náuseas 1,9%.

El perfil de seguridad en la población pediátrica es coherente con el perfil de seguridad en los estudios en adultos y en la experiencia posterior a la comercialización. Las reacciones adversas se listan por clase de órganos y sistemas (ver la tabla a continuación). Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se listan bajo títulos de frecuencia utilizando las categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas con Mezavant		
Clase de órganos y sistemas	Categoría de incidencia	Reacción adversa a medicamento
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 intracraneana, neuropatía.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Otalgia.
Trastornos cardíacos.	Poco frecuentes	Taquicardia

	Frecuencia no conocida	Miocarditis*, pericarditis*
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión.
	Poco frecuentes	Hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuentes	Dolor faringolaríngeo*.
	Frecuencia no conocida	Neumonitis por hipersensibilidad (incluidas neumonitis intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica), broncoespasmo, pleuresía.
Trastornos gastrointestinales.	Frecuentes	Distensión abdominal, dolor abdominal*, colitis, diarrea*, dispepsia, vómitos, flatulencia, náuseas.
	Poco frecuentes	Pancreatitis, pólipo rectal.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Prueba anormal de la función hepática* (por ejemplo ALT, AST, bilirrubina).
	Frecuencia no conocida	Hepatitis, hepatotoxicidad, colelitiasis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Artralgia, dorsalgia.
	Poco frecuentes	Mialgia.
	Frecuencia no conocida	Síndrome similar al <i>lupus</i> eritematoso sistémico, síndromeseudolupus.
Trastornos renales y urinarios	Raras	Insuficiencia renal*.
	Frecuencia no conocida	Nefritis intersticial*, síndrome nefrótico*, nefrolitiasis*.
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 medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Oligospermia (reversible).

Trastornos generales	Frecuentes	Astenia, fatiga, pirexia*.
----------------------	------------	----------------------------

* Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de la presión endocraneana

Se han comunicado casos de aumento de la presión endocraneana 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 **Mezavant**.

Fotosensibilidad

Se han notificado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas pre-existentes, 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Mezavant es un aminosalicilato. Los signos de toxicidad por salicilatos incluyen acúfenos, vértigo, cefalea, confusión, somnolencia, edema pulmonar, deshidratación como resultado de sudoración, diarrea y vómitos, hipoglucemia, hiperventilación, alteración del equilibrio electrolítico y del pH sanguíneo e hipertermia.

La terapia convencional para la toxicidad por salicilatos puede ser beneficiosa en caso de una sobredosis aguda. La hipoglucemia y el desequilibrio hidroelectrolítico deben corregirse mediante la administración de un tratamiento adecuado. Debe mantenerse una función renal adecuada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 60, 90, 120 y 450 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada oblongos, grabados con S476, color rojo oscuro, siendo la última para Uso Hospitalario Exclusivo.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **MEZAVANT** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 /soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 55.236.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bajo licencia de Nogra Pharma.

País de procedencia: Italia.

Lugar donde se elabora el granel o semielaborado: Cosmo S.p.A., Via C, Colombo 1, 20020, Lainate - Milán, Italia.

Lugar de acondicionamiento primario y secundario: Laboratorios Bagó S.A.

Importado, distribuido y comercializado por:



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

ECHEVERRIA PAULA
CUIL: 27177154259

HRYCIUK NADINA M.
CUIL 27205366208