

# 5-ASA 4g MESALAZINA 4g

*Microgránulos de liberación prolongada.*

*Vía de administración oral.*

*VENTA BAJO RECETA*

*INDUSTRIA ARGENTINA*

**FÓRMULA**

Cada sobre con microgránulos de liberación prolongada contiene:

**Principio activo:** Mesalazina 4 g.

**Excipientes:** Esferas de azúcar 1807,20 mg, Povidona 617,20 mg, Copolímero de metacrilato de amonio tipo A 34,80 mg, Copolímero de metacrilato de amonio tipo B 139,20 mg, Triglicéridos de cadena media 16,40 mg, Talco 24,00 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antiinflamatorio intestinal.

Clasificación ATC: A07E C02

**INDICACIONES:**

Tratamiento de la Colitis ulcerosa leve a moderada y Enfermedad de Crohn.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Esta formulación de mesalazina (componente activo de la sulfasalazina) permite una liberación prolongada del ácido 5-aminosalicílico (5-AAS) bajo su forma farmacológicamente activa, cualquiera sea la actividad bacteriana intraintestinal entre el duodeno y el recto.

La acción terapéutica de la mesalazina parece ser debida al efecto local ejercido sobre el tejido intestinal inflamado, más que a un efecto sistémico.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se produce un aumento de la migración de los leucocitos, una producción anormal de citoquinas, un aumento de la producción de metabolitos del ácido araquidónico, particularmente del leucotrieno B4, y un aumento de la formación de radicales libres en el tejido intestinal inflamado. El mecanismo de acciones de la mesalazina no está completamente dilucidado, aunque incluye mecanismos tales como activación de la forma gamma de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR-γ) e inhibición del factor nuclear kappa β (NF-κB) en la mucosa intestinal. La mesalazina presenta efectos farmacológicos tanto in vivo como in vitro que inhiben la quimiotaxis leucocitaria, disminuyen las citoquinas y la formación de leucotrienos y eliminan radicales libres.

Actualmente se desconoce cual, si es el alguno, de estos mecanismos juega un papel predominante en la eficacia clínica de la Mesalazina.

**FARMACOCINETICA**

**Disposición y biodisponibilidad:**

La actividad terapéutica de Mesalazina depende mayormente del contacto local de la Mesalazina con el área de la mucosa intestinal afectada.

Esta formulación de Mesalazina se compone de microgránulos recubiertos que se desintegran en la administración y entran al duodeno en la hora de administración, independientemente de la coadministración con la comida. Se produce una liberación prolongada uniforme de Mesalazina bajo su forma farmacológicamente activa a lo largo del tracto gastrointestinal, en todas las condiciones de pH entéricas y cualquiera sea la actividad bacteriana intraintestinal entre el duodeno y el recto.

**Absorción:** La fracción de principio activo que se reabsorbe es mínima. La Mesalazina administrada por vía oral es reabsorbida en aproximadamente un 30%. El resto es eliminado por las heces luego de haber ejercido su acción tóptica.

El estado estacionario se alcanza después de un período de tratamiento de 5 días después de la administración oral.

**Concentración plasmática:** Las concentraciones máximas en plasma se observan de 1-6 horas después de la dosis. El régimen de dosificación de una vez al día de Mesalazina (1 x 4 g /d) resulta en una comparable exposición sistémica (AUC) de más de 24 horas e indican una liberación continua de la mesalazina de la formulación durante el período de tratamiento.

El tránsito y la liberación de la Mesalazina después de la administración oral son independientes de la coadministración de alimentos, mientras que la exposición sistémica puede verse aumentada.

**Metabolismo:** La fracción reabsorbida sufre una rápida biotransformación tanto presistémicamente a través de la mucosa intestinal como sistémicamente en el hígado, con producción de ácido acetilmetamino- salicílico (ácido N-acetil-5-aminosalicílico).

Parte de la acetilación también se produce por acción de las bacterias del colon. La acetilación parece ser independiente del fenotipo acetilador del paciente y es dependiente de la dosis por lo que puede estar sujeto a saturación.

**Distribución:** La distribución de la Mesalazina en el organismo humano, no está totalmente determinada. En los animales la mesalazina administrada por vía intraósea o por vía intravenosa, alcanza los riñones.

El volumen de distribución aparente (Vd) de la mesalazina es de unos 0.2 L/Kg en el adulto.

La Mesalazina y la Acetilmesalazina no atraviesan la barrera hematencefálica. Durante la administración oral de sulfasalazina (precursor de la mesalazina), la mesalazina y el ácido N-acetil-5-aminosalicílico atraviesan la barrera placentaria. Sin embargo, las concentraciones de mesalazina en el cordón umbilical y en el líquido amniótico, son despreciables.

La concentración de mesalazina en la leche materna luego de la administración de sulfasalazina, es mínima y la de su metabolito acetilado es algo más elevada.

**Unión a proteínas:**

La unión de Mesalazina a proteínas es de aproximadamente un 50% y la de su metabolito acetilmesalazina es de un 80%.

**Eliminación:**

Un 20% de la dosis es excretado con la orina, principalmente bajo la forma de ácido N-acetil-5-aminosalicílico. El metabolito acetilado reabsorbido es eliminado rápidamente por vía renal y excretado en la orina. La fracción no reabsorbida, o sea la mayor parte del principio activo, es eliminado por vía fecal. No es posible determinar la vida media de eliminación luego de la administración por vía oral debido a la liberación continua de mesalazina a lo largo del tracto gastrointestinal. Sin embargo, una vez que la formulación no está presente en el tracto gastrointestinal la eliminación seguirá la vida media en plasma igual que la vía oral o administración IV de mesalazina no recubierta, que es de aproximadamente 40 minutos y para la acetil-mesalazina aproximadamente 70 minutos.

**Características en los pacientes**

La liberación de Mesalazina a la mucosa intestinal por vía oral sólo se ve ligeramente afectada por

cambios fisiopatológicos como diarrea y el aumento de la acidez intestinal, observados durante la enfermedad inflamatoria intestinal aguda. En los pacientes con un tránsito intestinal acelerado se ha observado una reducción de la absorción sistémica de un 20 - 25% de la dosis diaria. De igual forma se ha observado un incremento de la excreción fecal.

**POSOLÓGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Dosificación individual de acuerdo al criterio médico.

**Dosis máxima:** hasta 4 g diarios en dosis divididas.

**Colitis ulcerosa**

**Dosis en Fase Aguda**

**Tratamiento activo de la enfermedad:**

*Adultos:* Dosificación individual de cada paciente, hasta 4 g administrados una vez al día.

*Población Pediátrica:* Hay documentación limitada para el efecto en niños de 6 a 18 años.

La dosis se determina de manera individual, comenzando con 30-50 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4 g diarios (dosis máxima en adultos).

**Tratamiento de mantenimiento:**

*Adultos:* La dosis se determina de manera individual.

Dosis recomendada es de 2 g de Mesalazina una vez al día. También puede administrarse en dosis divididas.

*Población Pediátrica:* Hay documentación limitada para el efecto en niños (6-18 años).

La dosis se determina de manera individual, comenzando con 15-30 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 2 g diarios (dosis recomendada en adultos).

Generalmente se recomienda que la dosis administrada en niños con un peso corporal de hasta 40 kg sea la mitad de la administrada en adultos y la dosis normal recomendada en adultos para aquellos niños que pesen más de 40 kg.

**Enfermedad de Crohn**

**Dosis en Fase Aguda**

**Tratamiento activo de la enfermedad:**

*Adultos:* Dosificación individual de cada paciente, hasta 4 g diarios.

*Población Pediátrica:* Hay documentación limitada para el efecto en niños (6-18 años).

Se determina de manera individual, comenzando con 30-50 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4 g/día (dosis máxima en adultos).

**Tratamiento de mantenimiento:**

*Adultos:* Dosificación individual de cada paciente, hasta 4 g diarios.

*Población Pediátrica:* Hay documentación limitada en relación al efecto en niños (6-18 años).

Se determina de manera individual, comenzando con 15-30 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4 g diarios (dosis recomendada en adultos).

Generalmente se recomienda que la dosis administrada en niños con un peso corporal de hasta 40 kg sea la mitad de la administrada en adultos; y la dosis normal recomendada en adultos para aquellos niños que pesen más de 40 kg.

**Modo de Administración:**

Los Microgránulos **NO** se deben chupar ni masticar; se deben tragar enteros. Se debe vaciar el contenido del sobre en la lengua, y luego debe ser tragado con agua o jugo. **No debe fraccionarse el contenido del sobre.**

Para facilitar la ingesta, los microgránulos pueden ser dispersados en 50 ml de agua fría. Batir y beber inmediatamente.

Alternativamente, el contenido entero del sobre se puede tomar con yogur y consumirlo inmediatamente, sin masticar los microgránulos.

Si se olvida u omite la administración de un sobre por alguna razón, debe tomarse tan pronto como lo recuerde y después tomar la próxima dosis a la hora habitual. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si se omite la administración de varias dosis, se continuará según la prescripción y se deberá consultar al médico lo más rápido posible.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a la mesalazina, los salicilatos o a cualquiera de los excipientes o componente de la fórmula. Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa.

**ADVERTENCIAS:**

Ingerir los microgránulos enteros, sin chupar ni masticar.

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

Si el paciente desarrolla deshidratación durante el tratamiento con mesalazina, deben restaurarse los niveles de electrolitos y el balance de líquido, tan rápido como sea posible.

Como pauta orientativa, se recomienda realizar análisis de seguimiento 14 días después del inicio del tratamiento, y después dos o tres análisis adicionales a intervalos de 4 semanas. Si los resultados son normales, los análisis de seguimiento deberán realizarse cada tres meses. En caso de que aparezcan síntomas adicionales, estos análisis deberán realizarse inmediatamente.

Después del tratamiento inicial o de ataque, la presencia de recidivas debe controlarse mediante una adecuada posología de mantenimiento.

**PRECAUCIONES:**

**Datos preclínicos sobre seguridad:** Se han demostrado efectos renales tóxicos en todas las especies en las que se ha analizado. Las dosis en ratas y monos y las concentraciones plasmáticas al nivel sin efecto adverso observable excedieron a aquellas utilizadas en humanos por un factor de 2 - 7.2.

Los sistemas de ensayo in vitro y los estudios in vivo no mostraron evidencia de efectos mutagénicos.

Los estudios acerca del potencial cancerígeno realizados en ratas no mostraron evidencia de un incremento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia.

**Hipersensibilidad:** La mayoría de los pacientes que son intolerantes o hipersensibles a la sulfasalazina pueden tomar mesalazina sin riesgo de reacciones similares. No obstante, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes alérgicos a la sulfasalazina por riesgo de alergia a salicilatos. Se deberá interrumpir el tratamiento inmediatamente en caso de síntomas agudos de intolerancia tales como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza intenso y rush.

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad cardíaca inducidas por mesalazina (mio y pericarditis). En este caso debe interrumpirse el tratamiento con mesalazina.

Se han descrito muy raramente casos de discrasias sanguíneas graves con mesalazina. Se recomienda realizar análisis sanguíneos para recuento sanguíneo diferencial antes y durante el tratamiento, a criterio del médico.

La Mesalazina puede estar asociada con una exacerbación de los síntomas de colitis en aquellos pacientes que previamente han tenido este problema con la sulfasalazina.

**Fertilidad:** Los datos de estudios con mesalazina en animales muestran que no tiene efectos directos o indirectos sobre la fertilidad masculina o femenina.

**Embarazo:** La Mesalazina atraviesa la barrera placentaria y su concentración en el plasma del cordón umbilical es menor que la concentración en el plasma materno. El metabolito acetil mesalazina se encuentra en concentraciones similares en el cordón umbilical y el plasma materno. Los estudios sobre mesalazina oral en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto del embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto o desarrollo postnatal. No hay estudios adecuados, bien controlados de mesalazina en mujeres embarazadas. Publicaciones limitadas de datos en humanos muestran un no aumento en la tasa de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una mayor tasa de parto prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer. Sin embargo, estos resultados adversos del embarazo también se asocian con la enfermedad inflamatoria intestinal activa. Se han reportado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopeña, anemia) en recién nacidos de madres tratadas con mesalazina.

En un solo caso, luego del uso de altas dosis de mesalazina (2-4 g vía oral) por un largo período de tiempo durante el embarazo, se reportó insuficiencia renal en un neonato.

**No debe usarse 5-ASA 4g durante el embarazo, excepto cuando los beneficios potenciales del tratamiento superen los posibles riesgos en opinión del médico.** La acción subyacente en sí (enfermedad inflamatoria intestinal (EII)) puede aumentar los riesgos de resultados adversos del embarazo.

**Lactancia:** La Mesalazina y su metabolito, ácido N-acetil-5-aminosalicílico, se excretan en la leche materna, en una concentración mínima. La concentración de mesalazina en la leche materna es menor que en la sangre materna, aunque el metabolito (acetilmesalazina), aparece en concentraciones similares o superiores. La experiencia en el uso oral de mesalazina en mujeres lactantes es limitada. No se han llevado a cabo estudios controlados con mesalazina durante la lactancia. No se pueden excluir las reacciones de hipersensibilidad como la diarrea en el lactante. Si el bebé desarrolla diarrea, la lactancia debe suspenderse.

**No se debe utilizar 5-ASA 4g durante la lactancia, excepto cuando el médico evalúe que el beneficio potencial supera al riesgo.**

**Insuficiencia Hepática:** Deben tomarse precauciones especiales en pacientes con la función hepática deteriorada. Se deberán evaluar los parámetros de función hepática (como ALT y/o AST) antes y durante el tratamiento, según criterio del médico.

**Insuficiencia Renal: No se recomienda el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia renal.**

Antes de comenzar el tratamiento con cualquier formulación de mesalazina deberá realizarse monitoreo de la función renal midiendo los niveles de creatinina sérica y luego periódicamente durante el tratamiento. Deberá determinarse el estado urinario (trías reactivas) antes y durante el tratamiento a criterio médico. Si la función renal se deteriora, debe interrumpirse el tratamiento con mesalazina. En los pacientes que desarrollen una alteración renal durante el tratamiento se debe sospechar nefrotoxicidad inducida por la mesalazina. El uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos, tales como AINES y azatioprina, debe aumentar la frecuencia de monitoreo de la función renal porque puede aumentar el riesgo de reacciones renales.

Se recomienda tener precaución en el uso en pacientes con úlcera péptica activa.

**No se recomienda el uso del medicamento en pacientes con diátesis hemorrágica.**

**Problemas pulmonares:** Los pacientes con enfermedad pulmonar, asma en particular, deberán controlarse cuidadosamente durante el curso del tratamiento.

**Efectos sobre la capacidad de conducción o para utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la influencia de mesalazina en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria; sin embargo, no es probable que el tratamiento con mesalazina afecte la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

**Interacciones medicamentosas:** Evitar la administración simultánea de preparaciones que bajen el pH del colon, como la lactulosa. La mesalazina puede potenciar la acción hipoglicemiante de las sulfonilureas (antidiabéticos orales) e incrementar las hemorragias gastrointestinales de origen curamínico. La mesalazina puede aumentar la toxicidad del metotrexate y restringir la acción uricosúrica del probenecid y de la sulfipirazona, el efecto diurético de la furosemida y de la espirolactona y la actividad antituberculosa de la rifampicina. La mesalazina puede acentuar los efectos secundarios gástricos de los glucocorticoides y puede restringir la reabsorcion de digoxina. Deben observarse precauciones en pacientes en tratamiento con medicamentos que puedan afectar la función renal como, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o la aspirina. El tratamiento concomitante con mesalazina y azatioprina, o 6-mercaptopurina o thioguanina han mostrado en varios estudios una mayor frecuencia de discrasias sanguíneas como efectos mielosupresivos. Sin embargo, el mecanismo detrás de la interacción no está totalmente establecido. Se recomienda un monitoreo regular de los glóbulos blancos y el régimen de dosificación de tiopurinas debe ajustarse adecuadamente. El tratamiento debe ser discontinuado por sospecha o evidencia de estas reacciones adversas. También existe una leve evidencia de que la Mesalazina podría disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina.

**Análisis de laboratorio:** Como pauta, se recomiendan las pruebas de seguimiento de 14 días después del inicio del tratamiento, a continuación, dos a tres pruebas a intervalos de 4 semanas. Si los resultados son normales, las pruebas de seguimiento deben llevarse a cabo cada tres meses. Si se presentan síntomas adicionales, estas pruebas deben realizarse inmediatamente.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en los ensayos clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos, y erupciones cutáneas.

Ocasionalmente pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosas.

**Frecuencia de los efectos observados:** Efectos frecuentes (≥1/100 a <1/10); Raros (≥1/10.000 a ≤1/1.000); Muy raros (≤1/10.000) (ver Tabla)

**SOBREDOSIFICACION:** Dadas las características de esta formulación y de la farmacocinética de la mesalazina, la difusión de las dosis activas por vía sistémica es considerablemente baja por lo que no debe sospecharse necesariamente una intoxicación, aún después de la absorción de dosis elevadas. En un principio los síntomas son del mismo tipo que los acontecidos en las intoxicaciones por salicilatos: alcalo-acidosis, hiperventilación, edema pulmonar, deshidratación debida a la transpiración y a los vómitos e hipoglicemia.

**Experiencia aguda en animales:** La administración de una dosis única intravenosa de mesalazina de 920 mg/kg en ratas ó de dosis orales únicas de mesalazina de hasta 5 g/kg en cerdos no dio lugar a mortalidad.

**Experiencia en humanos:** Es limitada la experiencia clínica con sobredosis de mesalazina que no indique toxicidad renal o hepática. Se han comunicado casos de pacientes que toman dosis orales diarias de 8 gramos durante un mes sin efectos adversos. Los síntomas de toxicidad son los bien conocidos de toxicidad por salicilatos.

**Tratamiento:** No existe un antídoto específico y el tratamiento es sintomático y de mantenimiento. El tratamiento en el hospital incluye la monitorización cuidadosa de la función renal.

Para la álcalo-acidosis, proceder a la recuperación del equilibrio ácido-básico, en función de la situación y restauración electrolítica. En el caso de deshidratación debida a la transpiración y a los vómitos, realizar la compensación de fluidos. Con respecto a la hipoglicemia, administrar glucosa. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Raras ≥1/10.000 a ≤1/1.000	Muy raras ≤1/10.000
Trastomos de la sangre y el sistema linfático			Recuento sanguíneo alterado (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, leucopenia (incluida granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica).
Trastomo del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad que incluye, reacción anafiláctica, incluyendo exantema, Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (SJS) Fiebre de drogas.
Trastomos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo	Neuropatía periférica. Hipertensión intracraneal benigna en adolescentes.
Trastomos cardíacos		Miocarditis* Pericarditis*	Derrame pericárdico
Trastomos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Alveolitis alérgica, reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluida disnea, tos, broncoespasmo), eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis.
Trastomos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómitos Flatulencia	Pancreatitis aguda* Aumento de la amilasa (sangre y/u orina)	Pancolitis
Trastomos hepatoiliares			Aumento de las enzimas hepáticas, parámetros colestásicos y bilirrubina, hepatotoxicidad (incluida hepatitis*, hepatitis colestásica, cirrosis, fallo hepático)
Trastomos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupciones (incluida urticaria, erupción eritematosa)	Fotosensibilidad **	Alopecia (reversible) Edema de Quincke, dermatitis alérgica, Síndrome de Stevens-Johnson con eritema multiforme (SS.)
Trastomos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia Artralgia Reacciones tipo lupus eritematoso
Trastomos renales y urinarios			Deterioro de la función renal (incluida nefritis intersticial* (aguda y crónica), síndrome nefrótico, insuficiencia renal (aguda/crónica) Decoloración de la orina
Trastomos del aparato reproductor			Oligospermia (reversible)

*(\*) No se conoce el mecanismo de la mesalazina para inducir mio- y pericarditis, pancreatitis, nefritis y hepatitis, por puede tener un origen alérgico.*

*(\*\*) Fotosensibilidad: se informan reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y ecema atópico.*

*Es importante resaltar que varias de estas alteraciones pueden también atribuirse a la enfermedad inflamatoria intestinal en sí misma.*

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 sobres con microgránulos de liberación prolongada, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales (UEH). Cada sobre contiene 4 g de Mesalazina.

Puede ocurrir que solamente se comercialicen algunas de las presentaciones aprobadas.

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15 - 30 °C, en su envase original.**

**MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 40.133. Este medicamento es libre de Glutén y de Lactosa.
Directora Técnica: Sandra Carina Rismondo, Farmacéutica.
Fecha de la última revisión: 25/02/2021



Medicamento libre de Glutén

2319

<sup>**IZ**</sup>**D**

**LABORATORIO DOMÍNGUEZ S.A.**

Avda. La Plata 2552, (1437) Buenos Aires