



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-123964732-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-123964732-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A., solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en la Disposición DI-2023-8527-APN-ANMAT#MS, por la cual se autorizó una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada 5-ASA 1000 / MESALAZINA, forma farmacéutica y concentración: SUPOSITARIOS / 1000 mg; aprobado por Certificado N° 40.133.

Que el error detectado recae en la omisión de autorización del prospecto.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1. – Rectifíquese el error material detectado en la DI-2023-8527-APN-ANMAT#MS, apruebase e incorpórase el prospecto obrante en el documento IF-2023-154190924-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.133 siempre que el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-123964732-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.01.08 15:09:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.08 15:09:50 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

5-ASA 1000

MESALAZINA 1000 mg

Supositorios

Vía de administración rectal

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada supositorio contiene:

Principio activo: Mesalazina 1000 mg.

Excipientes: Grasa dura 1700 mg.

ACCION TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio intestinal.

Clasificación ATC: A07EC02.

INDICACIONES

Tratamiento de la colitis ulcerosa activa de leve a moderada limitada al recto (proctitis ulcerosa).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Se desconoce el mecanismo de la acción antiinflamatoria. Los resultados de los estudios in vitro indican que la inhibición de la lipooxigenasa puede ser importante.

También se han demostrado efectos sobre las concentraciones de prostaglandinas en la mucosa intestinal. La mesalazina (ácido 5-aminosalicílico / 5-ASA) puede actuar además como antioxidante sobre los compuestos de oxígeno reactivo.

Cuando llega a la luz intestinal, la mesalazina administrada por vía rectal tiene efectos principalmente locales sobre la mucosa intestinal y el tejido submucoso.

FARMACOCINÉTICA

Aspectos generales de mesalazina:

Absorción: La mayor absorción de mesalazina se produce en regiones proximales del intestino y la menor en las regiones distales.

Biotransformación: La mesalazina es metabolizada de forma presistémica por la mucosa intestinal y en el hígado al farmacológicamente inactivo ácido N-acetil-5-aminosalicílico (N-Ac-5-ASA). La acetilación parece independiente del fenotipo acetilador del paciente.

Parte de la acetilación también ocurre a través de bacterias colónicas. La unión de la mesalazina y el N-Ac-5-ASA a las proteínas plasmáticas es del 43% y 78%, respectivamente.

Eliminación: La mesalazina y su metabolito N-Ac-5-ASA son eliminados a través de las heces (la mayor parte), por vía renal (entre el 20 % y el 50 %, dependiendo de la clase de aplicación, la forma farmacéutica y la vía de liberación de mesalazina, respectivamente) y por vía biliar (la menor parte). La excreción renal se produce predominantemente como N-Ac-5-ASA. Alrededor

de un 1 % de la dosis total de mesalazina administrada por vía oral se excreta en la leche materna, como N-Ac-5-ASA.

Datos específicos de mesalazina 1000 mg supositorios:

Distribución: Los estudios gammagráficos realizados con un medicamento similar, mesalazina marcada con tecnecio en supositorios de 500 mg, mostraron la máxima distribución del supositorio, tras haberse derretido por el calor corporal, al cabo de 2 – 3 horas. La distribución se limitó fundamentalmente al recto y la unión rectosigmoidea. Se cree que mesalazina 1000 mg supositorios tiene un mecanismo de acción muy similar y, por tanto, es especialmente adecuado para el tratamiento de la proctitis (colitis ulcerosa del recto).

Absorción: En sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas medias de mesalazina tras una única dosis rectal de 1000 mg de mesalazina supositorios fueron de 192 ± 125 ng/ml (intervalo: 19 – 557 ng/ml) y las del metabolito principal N-Ac-5-ASA, de 402 ± 211 ng/ml (intervalo: 57 – 1070 ng/ml). El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de 5-ASA fue de $7,1 \pm 4,9$ h (intervalo: 0,3 – 24 h).

Eliminación: En sujetos sanos, tras la administración de una única dosis rectal de 1000 mg de mesalazina supositorios, se recuperó en la orina aproximadamente el 14 % de la dosis de 5-ASA administrada durante un periodo de 48 horas.

POSOLOGÍA

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

Adultos y ancianos: 1 supositorio de 5-ASA 1000 una vez al día (equivalente a 1000 mg de mesalazina al día) insertado en el recto.

Población pediátrica: Hay poca experiencia y una limitada documentación sobre el efecto en niños.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento será determinada por el médico.

Durante la terapia de mantenimiento a largo plazo, el paciente debe seguir rigurosamente el tratamiento establecido por el médico para asegurar el efecto terapéutico deseado

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente para administración rectal.

5-ASA 1000 supositorios debe de administrarse preferiblemente a la hora de acostarse.

El tratamiento con 5-ASA 1000 supositorios debe utilizarse de manera regular y uniforme para lograr los efectos terapéuticos deseados.

Modo de uso de los supositorios:

- Separar un supositorio utilizando el troquelado del blíster.
- Sostenga la solapa superior con las dos manos y tire los extremos con suavidad para separar los extremos de la folia. Si es necesario puede utilizar una tijera para cortar el extremo superior de la solapa.
- Evitar la manipulación excesiva del supositorio ya que está diseñado para fundir a la temperatura corporal.
- Insertar el supositorio en el ano, con una ligera presión, introduciéndolo completamente en el recto.

CONTRAINDICACIONES

5-ASA 1000 supositorios está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la mesalazina, los salicilatos o a algún componente de la fórmula.
- Insuficiencia hepática o renal graves.
- No administrar en caso de patologías con marcada tendencia a las hemorragias.

ADVERTENCIAS

A criterio del médico que atiende al paciente, se realizarán controles de sangre (recuento hemático, parámetros de la función hepática tales como ALT o AST; creatinina sérica) y orina, antes y a lo largo del tratamiento. Como pauta, se recomiendan pruebas de seguimiento 14 días después del comienzo del tratamiento, y luego otras dos a tres pruebas a intervalos de 4 semanas.

Si los resultados son normales, deben realizarse exámenes de control cada tres meses.

Si se producen síntomas adicionales, deben realizarse estos exámenes de control inmediatamente.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

5-ASA 1000 supositorios no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. Debe considerarse toxicidad renal inducida por mesalazina si aparece deterioro de la función renal a lo largo del tratamiento.

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.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deben ser controlados con sumo cuidado durante el tratamiento con 5-ASA 1000 supositorios.

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como 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.

Los pacientes con antecedentes de reacciones adversas a los preparados que contienen sulfasalazina, deben ser sometidos a una estricta vigilancia médica cuando empiecen el tratamiento con 5-ASA 1000 supositorios. En el caso de que aparezcan reacciones de intolerancia aguda, como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, cefalea intensa y rash, debe interrumpirse inmediatamente 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

Raramente se han informado discrasias sanguíneas serias con el uso de mesalazina. Se debe realizar una evaluación hematológica completa en pacientes que desarrollen hemorragia, moretones, púrpura, anemia, fiebre o dolor de garganta inexplicables. Debe interrumpirse el tratamiento si se sospecha o hay evidencias de discrasia sanguínea.

PRECAUCIONES

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: No se dispone de datos adecuados sobre el empleo de 5-ASA 1000 supositorios durante el embarazo. No obstante, los resultados de la exposición en un número limitado de

embarazos indican la ausencia de efectos secundarios de la mesalazina en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. Actualmente no se dispone de otros resultados epidemiológicos relevantes. Se ha notificado un caso de fallo renal en un neonato ocurrido después del uso prolongado de dosis elevadas de mesalazina (2-4 g, oralmente) durante el embarazo.

Estudios en animales con administración oral de mesalazina no revelaron efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto y desarrollo postnatal.

5-ASA 1000 supositorios únicamente debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos.

Lactancia: El ácido N-acetil-5-aminosalicílico y en menor grado la mesalazina, se excretan en la leche materna, en una concentración mínima. Actualmente sólo se dispone de una experiencia limitada durante la lactancia. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad, como por ejemplo diarrea en el bebé. Por lo tanto 5-ASA 1000 supositorios únicamente se utilizará durante la lactancia si el beneficio supera el potencial riesgo. Si el bebé desarrolla diarrea, debe interrumpirse la lactancia.

Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Interacciones medicamentosas: No se han realizado estudios específicos de interacciones. En los pacientes tratados al mismo tiempo con azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, debe tenerse en cuenta un posible incremento de los efectos mielosupresores de azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina.

Datos preclínicos sobre seguridad

A excepción de los estudios de tolerancia local realizados en perros, los cuales mostraron una buena tolerancia local, no se han llevado a cabo estudios preclínicos con mesalazina 1000 mg supositorios.

Los resultados de la experimentación preclínica, basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, carcinogenicidad (ratas) o toxicidad sobre la reproducción, no revelaron riesgos especiales para los humanos.

La toxicidad renal (necrosis papilar renal y daño epitelial en el túbulo contorneado proximal ó en la nefrona total) se ha evidenciado en estudios de toxicidad a dosis repetidas con administración de dosis elevadas de mesalazina por vía oral. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de 5-ASA 1000 supositorios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula ó insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Se notificaron reacciones adversas en el 3% de 248 pacientes que formaron parte de ensayos clínicos realizados con mesalazina 1000 mg supositorios. Fueron frecuentes cefalea, en aproximadamente el 0,8%, y trastornos gastrointestinales (estreñimiento en aproximadamente el 0,8%; náuseas, vómitos y dolor abdominal en el 0,4% respectivamente).

Se notificaron las siguientes reacciones adversas con el uso de mesalazina:

<u>Clasificación según sistema, órgano</u>	<u>Frecuencia según MedDRA</u>		
	Raras ($\geq 1/10.000$; $< 1/1000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida <i>(no pueden conocerse a partir de los datos disponibles)</i>
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo		Alteración del recuento hemático (anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia)	
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas, mareos	Neuropatía periférica	
Trastornos cardíacos	Miocarditis, pericarditis		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis, eosinofilia pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis)	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento	Pancreatitis aguda	
Trastornos renales y urinarios		Deterioro de la función renal, incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica, e insuficiencia renal	Nefrolitiasis*
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Fotosensibilidad	Alopecia	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia, artralgia	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)

<u>Clasificación según sistema, órgano</u>	<u>Frecuencia según MedDRA</u>		
	Raras ($\geq 1/10.000$; $< 1/1000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no pueden conocerse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmune		Reacciones de hipersensibilidad tales como exantema alérgico, fiebre medicamentosa, síndrome de lupus eritematoso, pancolitis	
Trastornos hepatobiliares		Cambios en las variables de la función hepática (aumento en las transaminasas y parámetros de colestasis), hepatitis, hepatitis colestásica	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Oligospermia (reversible)	

* Véase la sección **ADVERTENCIAS** si desea más información.

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados a la administración de mesalazina (ver sección **ADVERTENCIAS**).

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Hay datos poco frecuentes de sobredosis (por ejemplo, tentativa de suicidio con una dosis oral elevada de mesalazina) que no indican toxicidad renal o hepática. No hay un antídoto específico y el tratamiento es sintomático y de soporte.

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.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 10, 15, 20, 30, 60, 100, 500, y 1000 supositorios, siendo las últimas tres presentaciones de Uso Exclusivo Hospitalario (UEH). Cada supositorio contiene 1000 mg de mesalazina.

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

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15° Y 30° C EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 40.133.

Este medicamento es libre de Gluten y de Lactosa



Medicamento
libre de Gluten

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Av. La Plata 2552, C.A.B.A, Argentina
Director Técnico: Farmacéutica Sandra Carina Rismondo.

Fecha de última revisión: Septiembre 2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. 5-ASA 1000 EX-2023-123964732- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.29 09:39:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.29 09:39:08 -03:00