



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1274

BUENOS AIRES, 19 FEB 2014

VISTO, el Expediente n° 1-47-22470/12-6 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVA ARGENTIA S.A., solicita una nueva forma farmacéutica y concentración para la especialidad medicinal denominada BUFEXAN / ACIDO 5-AMINOSALICILICO, Certificado n° 39.670.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/94, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que como surge de la información aportada la firma recurrente ha cumplido con los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1274

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos n° 1.490/92 y n° 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVA ARGENTIA S.A. la nueva forma farmacéutica y concentración de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA GASTRORRESISTENTES, para la especialidad medicinal que se denominará BUFEXAN, con la siguiente composición: MESALAZINA 1200 MG; Excipientes: POVIDONA 110 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 132 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 50 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 8 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 1 MG, COPOLIMERO DEL ACIDO METACRILICO TIPO B 63 MG, DIOXIDO DE TITANIO 31,50 MG, TRIACETINA 10,50 MG; a expenderse en envases: BLISTER DE ALUMINIO / PVC - PCTFE; 10 ,14, 15, 20, 28, 30, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA GASTRORRESISTENTES ; efectuándose su elaboración en el laboratorio situado en la calle JOSE. E. RODO 6424/76, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES Y ALVARO BARROS 1113, LUIS GUILLON,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 11 274

PARTIDO ESTEBAN ECHEVERRIA, PCIA. DE BUENOS AIRES; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un período de vida útil de TREINTA Y SEIS (36) MESES; CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

ARTICULO 2º - Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos de fojas 49 a 78.

ARTICULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado n° 39.670 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

8, ARTICULO 4º - Inscribábase al producto antes mencionado, en sus diferentes formas farmacéuticas y demás especificaciones que surjan de los artículos precedentes en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

9, ARTICULO 6º - Anótese, gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese el interesado y hágasele entrega de la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **11274**

copia autenticada de la presente Disposición junto con los proyectos de
rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente n° 1-47-22470/12-6

DISPOSICIÓN N°

s.c.m.

11274

W. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

o

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes.

BUFEXAN
MESALAZINA

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes
Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada gastrorresistente contiene: Mesalazina 1200,00 mg. Excipientes: Povidona 110,00 mg; Lactosa monohidrato 132,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 50,00 mg; Estearato de magnesio 8,00 mg; Óxido de hierro rojo 1,00 mg; Copolímero del ácido metacrílico tipo B 63,00 mg; Dióxido de titanio 31,50 mg; Triacetina 10,50 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ☎ 5296-9360
www.argentia.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.112

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes.

**BUFEXAN
MESALAZINA**

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes

Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada gastrorresistente contiene: Mesalazina 1200,00 mg. Excipientes: Povidona 110,00 mg; Lactosa monohidrato 132,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 50,00 mg; Estearato de magnesio 8,00 mg; Óxido de hierro rojo 1,00 mg; Copolímero del ácido metacrílico tipo B 63,00 mg; Dióxido de titanio 31,50 mg; Triacetina 10,50 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ☎ 5296-9360
www.argentia.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA N° 12.172

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes.

BUFEXAN
MESALAZINA

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes

Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada gastrorresistente contiene: Mesalazina 1200,00 mg. Excipientes: Povidona 110,00 mg; Lactosa monohidrato 132,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 50,00 mg; Estearato de magnesio 8,00 mg; Óxido de hierro rojo 1,00 mg; Copolímero del ácido metacrílico tipo B 63,00 mg; Dióxido de titanio 31,50 mg; Triacetina 10,50 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ☎ 5296-9360
www.argentia.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA N° 12.772

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**BUFEXAN
MESALAZINA**

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes
Via oral

FORMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada gastrorresistente contiene: Mesalazina 1200,00 mg. Excipientes: Povidona 110,00 mg; Lactosa monohidrato 132,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 50,00 mg; Estearato de magnesio 8,00 mg; Óxido de hierro rojo 1,00 mg; Copolímero del ácido metacrílico tipo B 63,00 mg; Dióxido de titanio 31,50 mg; Triacetina 10,50 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antiinflamatorio intestinal. Código ATC: A07E C02

INDICACIONES

BUFEXAN está indicado para inducir y mantener la remisión clínica y endoscópica en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

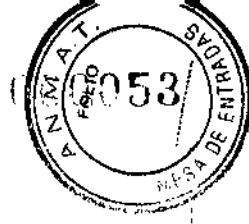
CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS-PROPIEDADES

Acción farmacológica:

Mecanismo de acción: La mesalazina es un aminosalicilato cuyo mecanismo de acción no se conoce plenamente. Parece tener un efecto antiinflamatorio tópico sobre las células epiteliales del colon. La producción de metabolitos del ácido araquidónico en la mucosa, tanto a través de las vías de la ciclo-oxigenasa como de las vías de la lipo-oxigenasa, está aumentada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica y es posible que la mesalazina disminuya la inflamación bloqueando la ciclo-oxigenasa e inhibiendo la producción de prostaglandina en el colon. La mesalazina tiene el potencial de inhibir la activación del factor nuclear kappa B (NFκB) y, por consiguiente, la producción de citocinas proinflamatorias clave. Recientemente se ha propuesto que la afectación de los receptores nucleares PPAR-γ, (la forma γ de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas) podría intervenir en la colitis ulcerosa. Los agonistas de los receptores PPAR-

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALIJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172



y han mostrado su eficacia en la colitis ulcerosa, y hay más indicios de que el mecanismo de acción de la mesalazina podría estar mediado por los receptores PPAR- γ .

Farmacocinética:

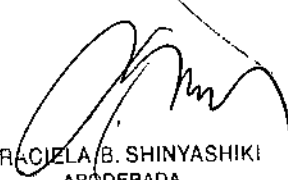
El mecanismo de acción de mesalazina parece ser tópico, por lo tanto la eficacia clínica no se correlaciona con el perfil farmacocinético.

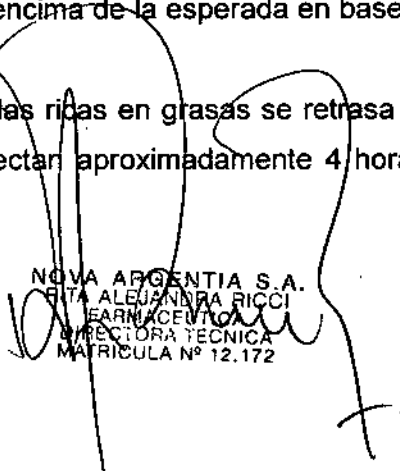
Estudios con gammagrafía han demostrado que una única dosis de 1,2 g de mesalazina pasa rápidamente e intacta a través del tubo digestivo superior en voluntarios sanos en ayunas. Las imágenes gammagráficas mostraron un rastro en colon del trazador radiomarcado, lo que indica que la mesalazina se extiende por dicha zona. La liberación completa de la mesalazina ocurre después de aproximadamente 17,4 horas.

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

Tras dosis únicas de 1,2 g, 2,4 g y 4,8 g a sujetos sanos en ayunas, las concentraciones plasmáticas de mesalazina se detectan después de 2 horas y alcanzan la concentración máxima alrededor de 9-12 horas como media para las dosis estudiadas. Los parámetros farmacocinéticos son muy variables entre sujetos. La exposición sistémica de la mesalazina en cuanto al área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) es proporcional a la dosis entre 1,2 g y 4,8 g. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de la mesalazina aumentan aproximadamente de forma proporcional a la dosis entre 1,2 g y 2,4 g y de forma sub-proporcional entre 2,4 g y 4,8 g. El valor normalizado de la dosis de 4,8 g representa, como promedio, el 74% del valor de 2,4 g en función de las medias geométricas. En un estudio farmacocinético de dosis únicas y de dosis múltiples de 2,4 y 4,8 g administrados con comidas normales a 56 voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas de mesalazina se detectan después de 4 horas y registran concentraciones máximas alrededor de 8 horas después de una dosis única. En estado estable (generalmente logrado dos días después de la dosis), la acumulación de 5-ASA fue de 1,1 a 1,4 veces para las dosis de 2,4 y 4,8 respectivamente, por encima de la esperada en base a la farmacocinética de dosis única.

Tras la administración de dosis únicas de 4,8 g con comidas ricas en grasas se retrasa la absorción, y los niveles en plasma de mesalazina se detectan aproximadamente 4 horas después de la administración.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.172

En pacientes mayores de 65 años aumenta la exposición sistémica (hasta 2 veces mayor, en base al AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} y C_{máx}) a la mesalazina y su metabolito el ácido Nacetil-5-aminosalicílico, pero no afecta al porcentaje de mesalazina absorbido. El aumento de la edad produce una eliminación aparente más lenta de la mesalazina, aunque la variabilidad entre sujetos es alta. Las exposiciones sistémicas en sujetos individuales están inversamente correlacionadas con la función renal.

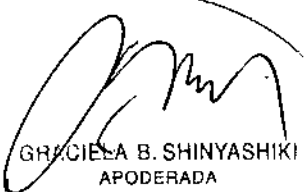
La mesalazina tiene un volumen de distribución relativamente pequeño, de aproximadamente 18 l, lo que confirma la penetración extravascular mínima del medicamento sistémicamente disponible. La mesalazina se une en un 43 % a las proteínas plasmáticas y el N-acetil-5-aminosalicílico se une en un 78-83%,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

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

La eliminación de la mesalazina absorbida se produce principalmente a través de la vía renal después del metabolismo a ácido N-acetil-5-aminosalicílico (acetilación). Sin embargo, la excreción del fármaco original en la orina es limitada también. De aproximadamente el 21-22% de la dosis absorbida, menos del 8% de la dosis se excretó sin alterar en la orina en estado estacionario después de 24 horas, en comparación con más del 13% del ácido N-acetil-5-aminosalicílico. Las semividas terminales aparentes de la mesalazina y de su metabolito principal después de la administración de 2,4 g y 4,8 g fueron, como promedio, 7-9 horas y 8 12 horas, respectivamente.

Poblaciones especiales:

La exposición sistémica a la mesalazina puede aumentar hasta el doble en sujetos ancianos (>65 años, con un aclaramiento de la creatinina medio de 68 – 76 ml/min) en comparación con los sujetos adultos (18-35 años, aclaramiento de la creatinina medio de 124 ml/min). Las exposiciones sistémicas en los sujetos individuales están inversamente correlacionadas con la función renal. Debe considerarse el posible impacto en el uso seguro de mesalazina en la población anciana en la práctica clínica. Además, en pacientes con insuficiencia renal, el descenso resultante en la tasa de eliminación y el aumento en la concentración sistémica de mesalazina puede suponer un mayor riesgo de reacciones adversas nefrotóxicas. En


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


NOVA ARGENTIA S.A.
D^{CA} ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.112

W271

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

POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION

BUFEXAN se administra una vez al día por vía oral. Los comprimidos no se deben triturar ni masticar y deben ingerirse con comida.

Adultos:

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

Para mantener la remisión: 2,4 g (dos comprimidos) una vez al día.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a los salicilatos (incluida la mesalazina) o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73m²) y/o insuficiencia hepática grave.

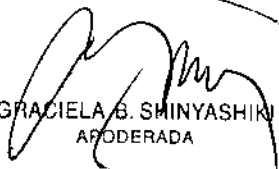
PRECAUCIONES

Las notificaciones de disfunción renal, incluida la nefropatía de cambios mínimos y la nefritis intersticial aguda/crónica, se han asociado con preparados que contienen mesalazina y con profármacos de mesalazina. BUFEXAN debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal confirmada de leve a moderada. Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento y al menos dos veces al año durante el mismo.

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

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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad cardíaca (miocarditis y pericarditis) inducidas por la mesalazina en raras ocasiones. Debe tenerse cuidado al recetar este


GRACIELA B. SHINYASHIK
APODERADA


NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12072



1274

medicamento a pacientes con afecciones que les predispongan a sufrir miocarditis o pericarditis. Si se sospecha que se puede producir una reacción de hipersensibilidad, no se deben volver a administrar productos que contengan mesalazina.

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

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

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

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

Embarazo: La experiencia limitada con la mesalazina en mujeres embarazadas no indica un aumento de riesgo de malformaciones congénitas provocadas por el fármaco. La mesalazina pasa a través de la barrera placentaria pero las concentraciones para el feto son mucho menores que las que se utilizan para el uso terapéutico en adultos. Estudios en animales no indican efectos dañinos de la mesalazina durante el embarazo, el desarrollo embrional y fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

La mesalazina se debe utilizar durante el embarazo sólo cuando está claramente indicado. Se debe tener cuidado cuando se utilizan dosis altas de mesalazina.

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

Uso pediátrico: BUFEXAN no está recomendado para niños menores de 18 años ya que no se disponen de datos sobre su eficacia y seguridad.

Uso geriátrico: el uso en mayores de 65 años es similar al de los adultos.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRICULA N° 12172

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Se considera que mesalazina tiene una influencia mínima sobre estas habilidades.

Interacciones medicamentosas: Se recomienda precaución con el uso concomitante de mesalazina y agentes nefrotóxicos conocidos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la azatioprina, ya que podrían aumentar el riesgo de reacciones adversas renales.

La mesalazina inhibe la tiopurina metil-transferasa. En pacientes que reciben azatioprina o 6-mercaptopurina, se recomienda precaución con el uso concurrente de mesalazina, ya que puede aumentar la posibilidad de que se produzcan discrasias sanguíneas.

La administración con anticoagulantes derivados de la cumarina, como la warfarina, podría resultar en una menor actividad anticoagulante. El tiempo de protrombina se debe controlar meticulosamente si esta combinación es esencial.

Se recomienda administrar con comida.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con colitis ulcerosa tratados con mesalazina son: cefalea, dolor abdominal y náuseas.

Otras reacciones menos frecuentes fueron:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Trombocitopenia.

Frecuencia no conocida:

Agranulocitosis. Anemia aplásica. Leucopenia. Neutropenia. Pancitopenia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Cefalea

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Mareos. Somnolencia. Temblores. Frecuencia no conocida. Neuropatía.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Dolor de oído.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
A. RODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RINA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N.º 2.172

1274

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Taquicardia.

Frecuencia no conocida

Miocarditis, Pericarditis.

Trastornos vasculares:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Hipertensión.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Dolor faringolaríngeo.

Frecuencia no conocida

Neumonitis por hipersensibilidad (incluidas neumonitis intersticial, alveolitis alérgica, neumonitis eosinofílica). Broncoespasmo.

Trastornos Gastrointestinales:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Distensión abdominal. Dolor abdominal. Diarrea. Dispepsia. Vómitos. Flatulencia. Náuseas.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Colitis. Pancreatitis. Pólipo Rectal.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Prueba anormal de función hepática (p. ej.: ALT, AST, bilirrubina)

Frecuencia no conocida

Hepatitis. Colelitiasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

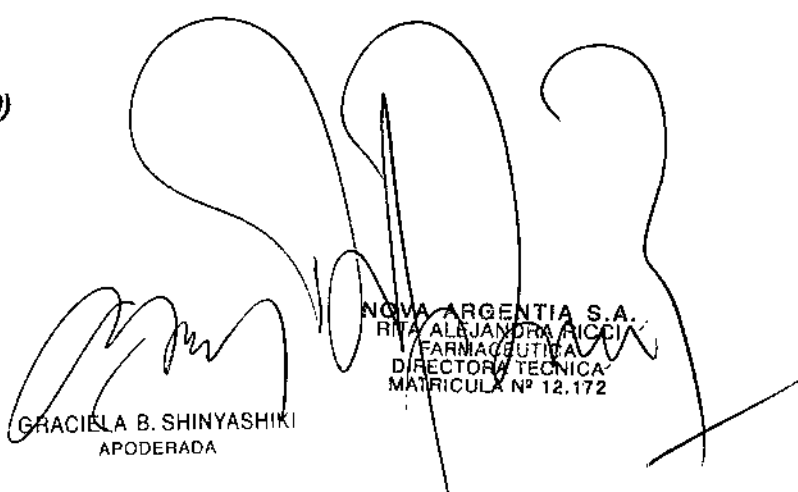
Prurito. Exantema.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Acné. Alopecia. Urticaria

Frecuencia no conocida

Angioedema.



GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RIVA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.172

ORIGINAL

 **Argentina**



1274

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Artralgia asociada con mialgia. Dolor de espalda.

Frecuencia no conocida

Síndrome similar al lupus eritematoso sistémico.

Trastornos renales y urinarios.

Frecuencia no conocida

Nefritis intersticial. Síndrome nefrótico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Astenia, Pirexia.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Edema facial, Fatiga.

SOBREDOSIFICACION

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

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

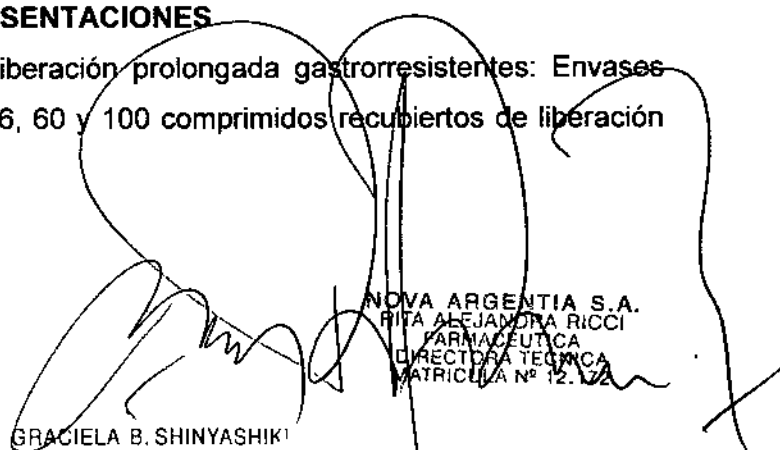
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247

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

PRESENTACIONES

BUFEXAN comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.172

ORIGINAL
Argentina



Fecha de última revisión:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

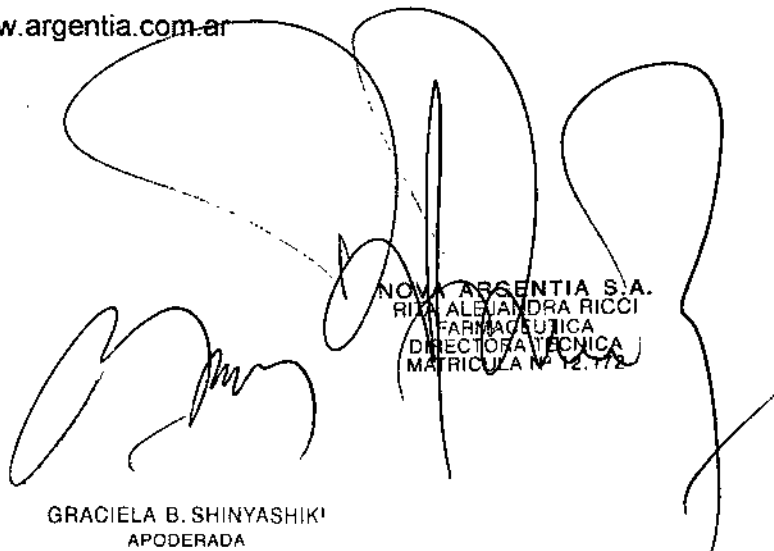
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Álvaro Barros 1113 –
B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ☎ 5296-9360

www.argentia.com.ar



NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.772

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

1271

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

BUFEXAN
MESALAZINA

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastroresistentes
Vía oral

FORMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada gastroresistente contiene: Mesalazina 1200,00 mg. Excipientes: Povidona 110,00 mg; Lactosa monohidrato 132,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 50,00 mg; Estearato de magnesio 8,00 mg; Óxido de hierro rojo 1,00 mg; Copolímero del ácido metacrílico tipo B 63,00 mg; Dióxido de titanio 31,50 mg; Triacetina 10,50 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antiinflamatorio intestinal. Código ATC: A07E C02


INDICACIONES

BUFEXAN está indicado para inducir y mantener la remisión clínica y endoscópica en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS-PROPIEDADES

Acción farmacológica:

Mecanismo de acción: La mesalazina es un aminosalicilato cuyo mecanismo de acción no se conoce plenamente. Parece tener un efecto antiinflamatorio tópico sobre las células epiteliales del colon. La producción de metabolitos del ácido araquidónico en la mucosa, tanto a través de las vías de la ciclo-oxigenasa como de las vías de la lipo-oxigenasa, está aumentada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica y es posible que la mesalazina disminuya la inflamación bloqueando la ciclo-oxigenasa e inhibiendo la producción de prostaglandina en el colon. La mesalazina tiene el potencial de inhibir la activación del factor nuclear kappa B (NFκB) y, por consiguiente, la producción de citocinas proinflamatorias clave. Recientemente se ha propuesto que la afectación de los receptores nucleares PPAR-γ, (la forma γ de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas) podría intervenir en la colitis ulcerosa. Los agonistas de los receptores PPAR-


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.172

127

y han mostrado su eficacia en la colitis ulcerosa, y hay más indicios de que el mecanismo de acción de la mesalazina podría estar mediado por los receptores PPAR- γ .

Farmacocinética:

El mecanismo de acción de mesalazina parece ser tóxico, por lo tanto la eficacia clínica no se correlaciona con el perfil farmacocinético.

Estudios con gammagrafía han demostrado que una única dosis de 1,2 g de mesalazina pasa rápidamente e intacta a través del tubo digestivo superior en voluntarios sanos en ayunas. Las imágenes gammagráficas mostraron un rastro en colon del trazador radiomarcado, lo que indica que la mesalazina se extiende por dicha zona. La liberación completa de la mesalazina ocurre después de aproximadamente 17,4 horas.

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

Tras dosis únicas de 1,2 g, 2,4 g y 4,8 g a sujetos sanos en ayunas, las concentraciones plasmáticas de mesalazina se detectan después de 2 horas y alcanzan la concentración máxima alrededor de 9-12 horas como media para las dosis estudiadas. Los parámetros farmacocinéticos son muy variables entre sujetos. La exposición sistémica de la mesalazina en cuanto al área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) es proporcional a la dosis entre 1,2 g y 4,8 g. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de la mesalazina aumentan aproximadamente de forma proporcional a la dosis entre 1,2 g y 2,4 g y de forma sub-proporcional entre 2,4 g y 4,8 g. El valor normalizado de la dosis de 4,8 g representa, como promedio, el 74% del valor de 2,4 g en función de las medias geométricas. En un estudio farmacocinético de dosis únicas y de dosis múltiples de 2,4 y 4,8 g administrados con comidas normales a 56 voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas de mesalazina se detectan después de 4 horas y registran concentraciones máximas alrededor de 8 horas después de una dosis única. En estado estable (generalmente logrado dos días después de la dosis), la acumulación de 5-ASA fue de 1,1 a 1,4 veces para las dosis de 2,4 y 4,8 respectivamente, por encima de la esperada en base a la farmacocinética de dosis única.

Tras la administración de dosis únicas de 4,8 g con comidas ricas en grasas se retrasa la absorción, y los niveles en plasma de mesalazina se detectan aproximadamente 4 horas después de la administración.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORIA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

DUPLICADO

 **Argentina**

1257



En pacientes mayores de 65 años aumenta la exposición sistémica (hasta 2 veces mayor, en base al AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} y C_{máx}) a la mesalazina y su metabolito el ácido Nacetil-5-aminosalicílico, pero no afecta al porcentaje de mesalazina absorbido. El aumento de la edad produce una eliminación aparente más lenta de la mesalazina, aunque la variabilidad entre sujetos es alta. Las exposiciones sistémicas en sujetos individuales están inversamente correlacionadas con la función renal.


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

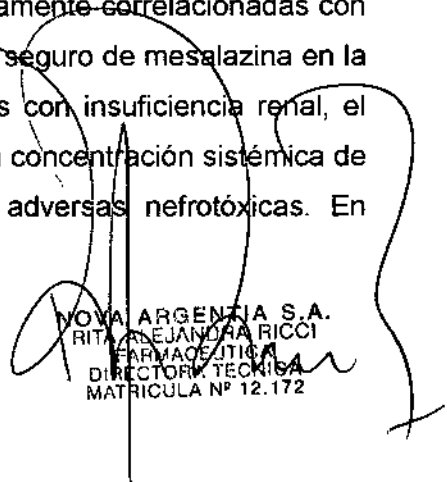
El único metabolito importante de la mesalazina es el ácido N-acetil-5-aminosalicílico, que es farmacológicamente inactivo. Su formación se produce por la actividad de la Nacetiltransferasa-1 (NAT-1) en el hígado y en el citosol de las células de la mucosa intestinal.

La eliminación de la mesalazina absorbida se produce principalmente a través de la vía renal después del metabolismo a ácido N-acetil-5-aminosalicílico (acetilación). Sin embargo, la excreción del fármaco original en la orina es limitada también. De aproximadamente el 21-22% de la dosis absorbida, menos del 8% de la dosis se excretó sin alterar en la orina en estado estacionario después de 24 horas, en comparación con más del 13% del ácido N-acetil-5-aminosalicílico. Las semividas terminales aparentes de la mesalazina y de su metabolito principal después de la administración de 2,4 g y 4,8 g fueron, como promedio, 7-9 horas y 8-12 horas, respectivamente.

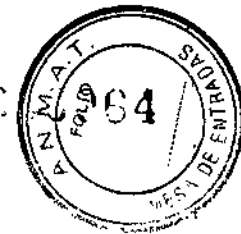
Poblaciones especiales:

La exposición sistémica a la mesalazina puede aumentar hasta el doble en sujetos ancianos (>65 años, con un aclaramiento de la creatinina medio de 68 – 76 ml/min) en comparación con los sujetos adultos (18-35 años, aclaramiento de la creatinina medio de 124 ml/min). Las exposiciones sistémicas en los sujetos individuales están inversamente correlacionadas con la función renal. Debe considerarse el posible impacto en el uso seguro de mesalazina en la población anciana en la práctica clínica. Además, en pacientes con insuficiencia renal, el descenso resultante en la tasa de eliminación y el aumento en la concentración sistémica de mesalazina puede suponer un mayor riesgo de reacciones adversas nefrotóxicas. En


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.172

DUPLICADO



1274

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

POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION

BUFEXAN se administra una vez al día por vía oral. Los comprimidos no se deben triturar ni masticar y deben ingerirse con comida.

Adultos:

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

Para mantener la remisión: 2,4 g (dos comprimidos) una vez al día.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a los salicilatos (incluida la mesalazina) o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73m²) y/o insuficiencia hepática grave.

PRECAUCIONES

Las notificaciones de disfunción renal, incluida la nefropatía de cambios mínimos y la nefritis intersticial aguda/crónica, se han asociado con preparados que contienen mesalazina y con profármacos de mesalazina. BUFEXAN debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal confirmada de leve a moderada. Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento y al menos dos veces al año durante el mismo.

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

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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad cardíaca (miocarditis y pericarditis) inducidas por la mesalazina en raras ocasiones. Debe tenerse cuidado al recetar este

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172



medicamento a pacientes con afecciones que les predispongan a sufrir miocarditis o pericarditis. Si se sospecha que se puede producir una reacción de hipersensibilidad, no se deben volver a administrar productos que contengan mesalazina.

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

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

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

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

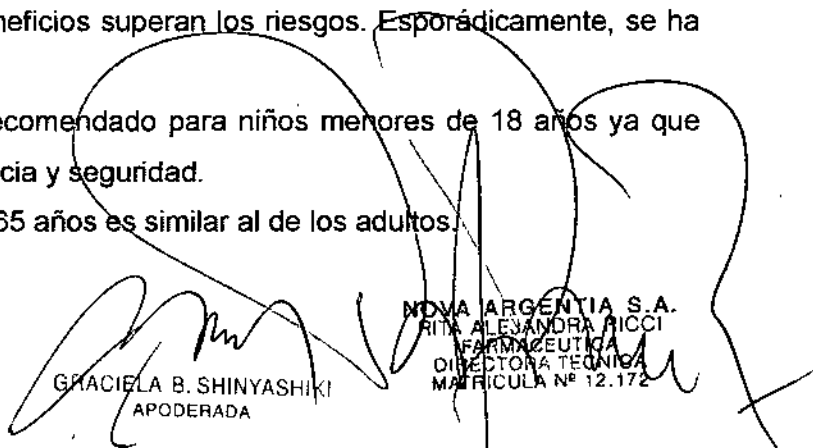
Embarazo: La experiencia limitada con la mesalazina en mujeres embarazadas no indica un aumento de riesgo de malformaciones congénitas provocadas por el fármaco. La mesalazina pasa a través de la barrera placentaria pero las concentraciones para el feto son mucho menores que las que se utilizan para el uso terapéutico en adultos. Estudios en animales no indican efectos dañinos de la mesalazina durante el embarazo, el desarrollo embrional y fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

La mesalazina se debe utilizar durante el embarazo sólo cuando está claramente indicado. Se debe tener cuidado cuando se utilizan dosis altas de mesalazina.

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

Uso pediátrico: BUFEXAN no está recomendado para niños menores de 18 años ya que no se disponen de datos sobre su eficacia y seguridad.

Uso geriátrico: el uso en mayores de 65 años es similar al de los adultos.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTINIA S.A.
RITA ALEXANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Se considera que mesalazina tiene una influencia mínima sobre estas habilidades.

Interacciones medicamentosas: Se recomienda precaución con el uso concomitante de mesalazina y agentes nefrotóxicos conocidos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la azatioprina, ya que podrían aumentar el riesgo de reacciones adversas renales.

La mesalazina inhibe la tiopurina metil-transferasa. En pacientes que reciben azatioprina o 6-mercaptopurina, se recomienda precaución con el uso concurrente de mesalazina, ya que puede aumentar la posibilidad de que se produzcan discrasias sanguíneas.

La administración con anticoagulantes derivados de la cumarina, como la warfarina, podría resultar en una menor actividad anticoagulante. El tiempo de protrombina se debe controlar meticulosamente si esta combinación es esencial.

Se recomienda administrar con comida.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con colitis ulcerosa tratados con mesalazina son: cefalea, dolor abdominal y náuseas.

Otras reacciones menos frecuentes fueron:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Trombocitopenia.

Frecuencia no conocida:

Agranulocitosis. Anemia aplásica. Leucopenia. Neutropenia. Pancitopenia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Cefalea

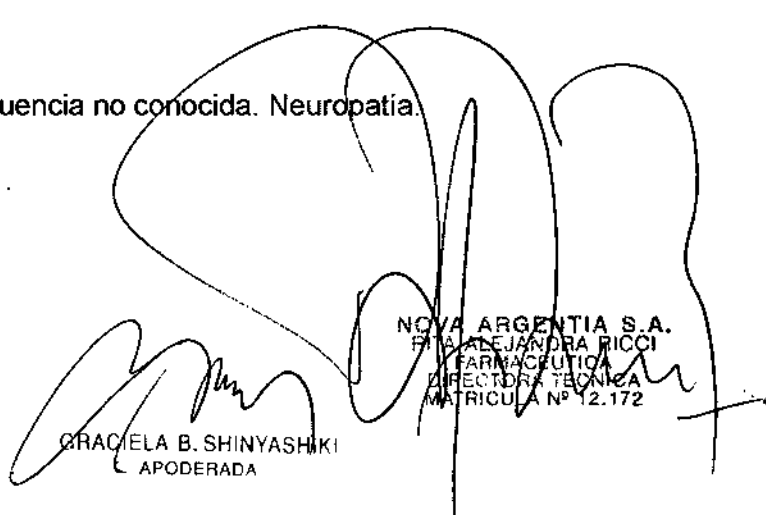
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Mareos. Somnolencia. Temblores. Frecuencia no conocida. Neuropatía.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Dolor de oído.



NOVA ARGENTIA S.A.
D^{CA} ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

1277

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Taquicardia.

Frecuencia no conocida

Miocarditis, Pericarditis.

Trastornos vasculares:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Hipertensión.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Dolor faringolaríngeo.

Frecuencia no conocida

Neumonitis por hipersensibilidad (incluidas neumonitis intersticial, alveolitis alérgica, neumonitis eosinofílica). Broncoespasmo.

Trastornos Gastrointestinales:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Distensión abdominal. Dolor abdominal. Diarrea. Dispepsia. Vómitos. Flatulencia. Náuseas.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Colitis. Pancreatitis. Pólipo Rectal.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Prueba anormal de función hepática (p. ej.: ALT, AST, bilirrubina)

Frecuencia no conocida

Hepatitis. Colelitiasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

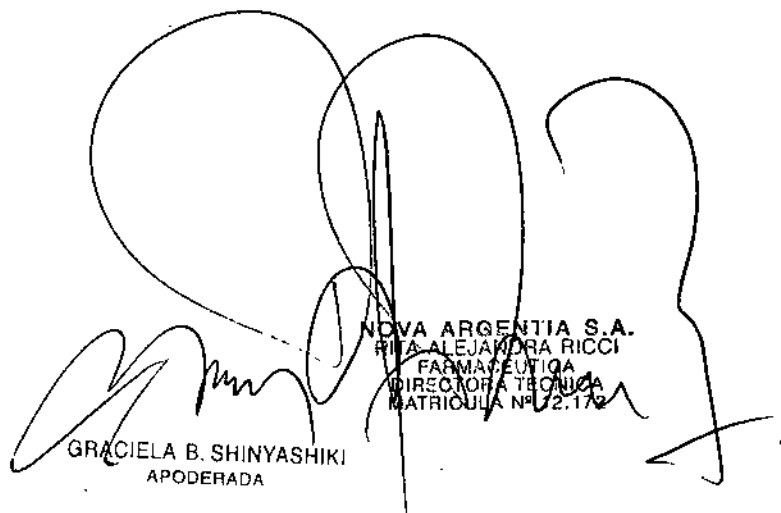
Prurito. Exantema.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Acné. Alopecia. Urticaria

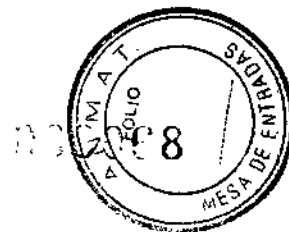
Frecuencia no conocida

Angioedema.



NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 2.172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA



1277

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Artralgia asociada con mialgia. Dolor de espalda.

Frecuencia no conocida

Síndrome similar al lupus eritematoso sistémico.

Trastornos renales y urinarios.

Frecuencia no conocida

Nefritis intersticial. Síndrome nefrótico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Astenia, Pirexia.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Edema facial, Fatiga.

SOBREDOSIFICACION

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247

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

PRESENTACIONES

BUFEXAN comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


INOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172

Fecha de última revisión:


MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C


ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Álvaro Barros 1113 –
B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ☎ 5296-9360
www.argentia.com.ar


GHACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 1277

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

BUFEXAN
MESALAZINA

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastroresistentes
Vía oral

FORMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada gastroresistente contiene: Mesalazina 1200,00 mg. Excipientes: Povidona 110,00 mg; Lactosa monohidrato 132,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 50,00 mg; Estearato de magnesio 8,00 mg; Óxido de hierro rojo 1,00 mg; Copolímero del ácido metacrílico tipo B 63,00 mg; Dióxido de titanio 31,50 mg; Triacetina 10,50 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antiinflamatorio intestinal. Código ATC: A07E C02

INDICACIONES

BUFEXAN está indicado para inducir y mantener la remisión clínica y endoscópica en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS-PROPIEDADES

Acción farmacológica:

Mecanismo de acción: La mesalazina es un aminosalicilato cuyo mecanismo de acción no se conoce plenamente. Parece tener un efecto antiinflamatorio tópico sobre las células epiteliales del colon. La producción de metabolitos del ácido araquidónico en la mucosa, tanto a través de las vías de la ciclo-oxigenasa como de las vías de la lipo-oxigenasa, está aumentada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica y es posible que la mesalazina disminuya la inflamación bloqueando la ciclo-oxigenasa e inhibiendo la producción de prostaglandina en el colon. La mesalazina tiene el potencial de inhibir la activación del factor nuclear kappa B (NFκB) y, por consiguiente, la producción de citocinas proinflamatorias clave. Recientemente se ha propuesto que la afectación de los receptores nucleares PPAR-γ, (la forma γ de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas) podría intervenir en la colitis ulcerosa. Los agonistas de los receptores PPAR-

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RIVALEA ANDREA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12172

y han mostrado su eficacia en la colitis ulcerosa, y hay más indicios de que el mecanismo de acción de la mesalazina podría estar mediado por los receptores PPAR- γ .

Farmacocinética:

El mecanismo de acción de mesalazina parece ser tópico, por lo tanto la eficacia clínica no se correlaciona con el perfil farmacocinético.

Estudios con gammagrafía han demostrado que una única dosis de 1,2 g de mesalazina pasa rápidamente e intacta a través del tubo digestivo superior en voluntarios sanos en ayunas. Las imágenes gammagráficas mostraron un rastro en colon del trazador radiomarcado, lo que indica que la mesalazina se extiende por dicha zona. La liberación completa de la mesalazina ocurre después de aproximadamente 17,4 horas.

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

Tras dosis únicas de 1,2 g, 2,4 g y 4,8 g a sujetos sanos en ayunas, las concentraciones plasmáticas de mesalazina se detectan después de 2 horas y alcanzan la concentración máxima alrededor de 9-12 horas como media para las dosis estudiadas. Los parámetros farmacocinéticos son muy variables entre sujetos. La exposición sistémica de la mesalazina en cuanto al área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) es proporcional a la dosis entre 1,2 g y 4,8 g. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de la mesalazina aumentan aproximadamente de forma proporcional a la dosis entre 1,2 g y 2,4 g y de forma sub-proporcional entre 2,4 g y 4,8 g. El valor normalizado de la dosis de 4,8 g representa, como promedio, el 74% del valor de 2,4 g en función de las medias geométricas. En un estudio farmacocinético de dosis únicas y de dosis múltiples de 2,4 y 4,8 g administrados con comidas normales a 56 voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas de mesalazina se detectan después de 4 horas y registran concentraciones máximas alrededor de 8 horas después de una dosis única. En estado estable (generalmente logrado dos días después de la dosis), la acumulación de 5-ASA fue de 1,1 a 1,4 veces para las dosis de 2,4 y 4,8 respectivamente, por encima de la esperada en base a la farmacocinética de dosis única.

Tras la administración de dosis únicas de 4,8 g con comidas ricas en grasas se retrasa la absorción, y los niveles en plasma de mesalazina se detectan aproximadamente 4 horas después de la administración.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.172

TRIPPLICADO

 **Argentina**



1277

En pacientes mayores de 65 años aumenta la exposición sistémica (hasta 2 veces mayor, en base al AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} y C_{máx}) a la mesalazina y su metabolito el ácido Nacetil-5-aminosalicílico, pero no afecta al porcentaje de mesalazina absorbido. El aumento de la edad produce una eliminación aparente más lenta de la mesalazina, aunque la variabilidad entre sujetos es alta. Las exposiciones sistémicas en sujetos individuales están inversamente correlacionadas con la función renal.


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

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

La eliminación de la mesalazina absorbida se produce principalmente a través de la vía renal después del metabolismo a ácido N-acetil-5-aminosalicílico (acetilación). Sin embargo, la excreción del fármaco original en la orina es limitada también. De aproximadamente el 21-22% de la dosis absorbida, menos del 8% de la dosis se excretó sin alterar en la orina en estado estacionario después de 24 horas, en comparación con más del 13% del ácido N-acetil-5-aminosalicílico. Las semividas terminales aparentes de la mesalazina y de su metabolito principal después de la administración de 2,4 g y 4,8 g fueron, como promedio, 7-9 horas y 8 12 horas, respectivamente.

Poblaciones especiales:

La exposición sistémica a la mesalazina puede aumentar hasta el doble en sujetos ancianos (>65 años, con un aclaramiento de la creatinina medio de 68 – 76 ml/min) en comparación con los sujetos adultos (18-35 años, aclaramiento de la creatinina medio de 124 ml/min). Las exposiciones sistémicas en los sujetos individuales están inversamente correlacionadas con la función renal. Debe considerarse el posible impacto en el uso seguro de mesalazina en la población anciana en la práctica clínica. Además, en pacientes con insuficiencia renal, el descenso resultante en la tasa de eliminación y el aumento en la concentración sistémica de mesalazina puede suponer un mayor riesgo de reacciones adversas nefrotóxicas. En


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.172

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

POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION

BUFEXAN se administra una vez al día por vía oral. Los comprimidos no se deben triturar ni masticar y deben ingerirse con comida.

Adultos:

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

Para mantener la remisión: 2,4 g (dos comprimidos) una vez al día.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a los salicilatos (incluida la mesalazina) o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73m²) y/o insuficiencia hepática grave.

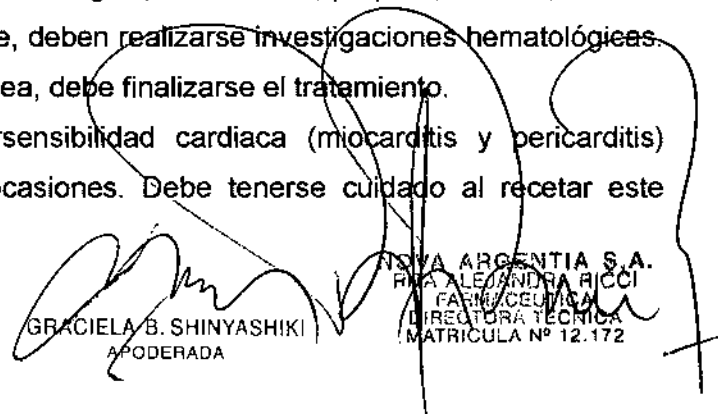
PRECAUCIONES

Las notificaciones de disfunción renal, incluida la nefropatía de cambios mínimos y la nefritis intersticial aguda/crónica, se han asociado con preparados que contienen mesalazina y con profármacos de mesalazina. BUFEXAN debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal confirmada de leve a moderada. Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento y al menos dos veces al año durante el mismo.

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

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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad cardiaca (miocarditis y pericarditis) inducidas por la mesalazina en raras ocasiones. Debe tenerse cuidado al recetar este



GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.172

medicamento a pacientes con afecciones que les predispongan a sufrir miocarditis o pericarditis. Si se sospecha que se puede producir una reacción de hipersensibilidad, no se deben volver a administrar productos que contengan mesalazina.

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

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

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

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

Embarazo: La experiencia limitada con la mesalazina en mujeres embarazadas no indica un aumento de riesgo de malformaciones congénitas provocadas por el fármaco. La mesalazina pasa a través de la barrera placentaria pero las concentraciones para el feto son mucho menores que las que se utilizan para el uso terapéutico en adultos. Estudios en animales no indican efectos dañinos de la mesalazina durante el embarazo, el desarrollo embrional y fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

La mesalazina se debe utilizar durante el embarazo sólo cuando está claramente indicado. Se debe tener cuidado cuando se utilizan dosis altas de mesalazina.

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

Uso pediátrico: BUFEXAN no está recomendado para niños menores de 18 años ya que no se disponen de datos sobre su eficacia y seguridad.

Uso geriátrico: el uso en mayores de 65 años es similar al de los adultos.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 2.172

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Se considera que mesalazina tiene una influencia mínima sobre estas habilidades.

Interacciones medicamentosas: Se recomienda precaución con el uso concomitante de mesalazina y agentes nefrotóxicos conocidos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la azatioprina, ya que podrían aumentar el riesgo de reacciones adversas renales.

La mesalazina inhibe la tiopurina metil-transferasa. En pacientes que reciben azatioprina o 6-mercaptopurina, se recomienda precaución con el uso concurrente de mesalazina, ya que puede aumentar la posibilidad de que se produzcan discrasias sanguíneas.

La administración con anticoagulantes derivados de la cumarina, como la warfarina, podría resultar en una menor actividad anticoagulante. El tiempo de protrombina se debe controlar meticulosamente si esta combinación es esencial.

Se recomienda administrar con comida.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con colitis ulcerosa tratados con mesalazina son: cefalea, dolor abdominal y náuseas.

Otras reacciones menos frecuentes fueron:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Trombocitopenia.

Frecuencia no conocida:

Agranulocitosis. Anemia aplásica. Leucopenia. Neutropenia. Pancitopenia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Cefalea

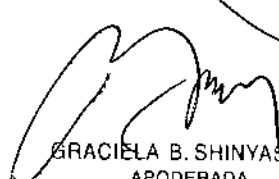
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

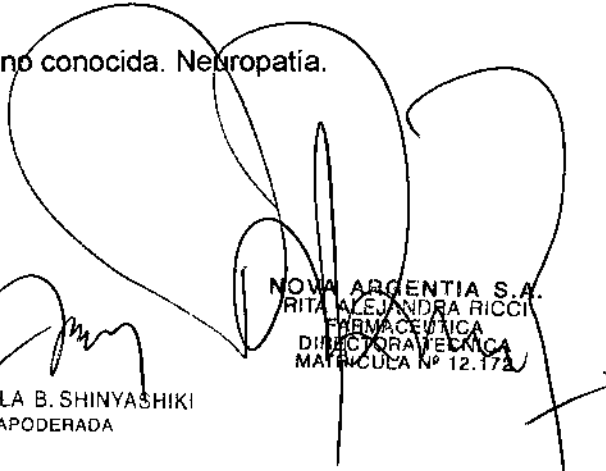
Mareos. Somnolencia. Temblores. Frecuencia no conocida. Neuropatía.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Dolor de oído.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


NOWA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Taquicardia.

Frecuencia no conocida

Miocarditis, Pericarditis.

Trastornos vasculares:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Hipertensión.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Dolor faringolaríngeo.

Frecuencia no conocida

Neumonitis por hipersensibilidad (incluidas neumonitis intersticial, alveolitis alérgica, neumonitis eosinofílica). Broncoespasmo.

Trastornos Gastrointestinales:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Distensión abdominal. Dolor abdominal. Diarrea. Dispepsia. Vómitos. Flatulencia. Náuseas.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Colitis. Pancreatitis. Pólipo Rectal.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Prueba anormal de función hepática (p. ej.: ALT, AST, bilirrubina)

Frecuencia no conocida

Hepatitis. Colelitiasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

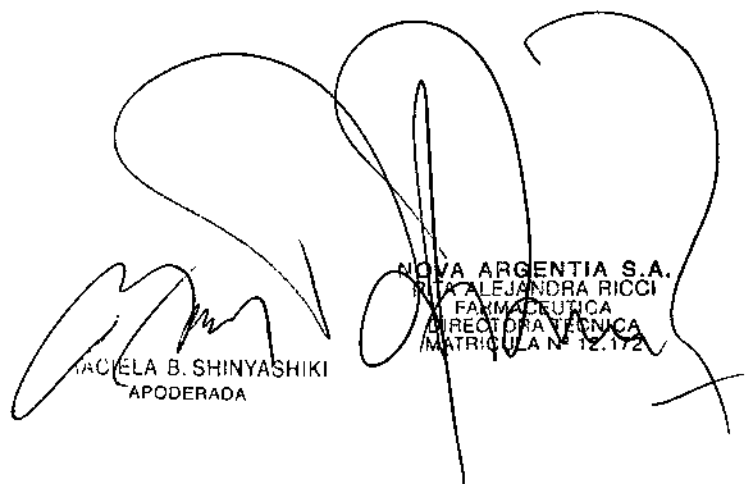
Prurito. Exantema.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Acné. Alopecia. Urticaria

Frecuencia no conocida

Angioedema.


MARCELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.172

19/02/1977

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Artralgia asociada con mialgia. Dolor de espalda.

Frecuencia no conocida

Síndrome similar al lupus eritematoso sistémico.

Trastornos renales y urinarios.

Frecuencia no conocida

Nefritis intersticial. Síndrome nefrótico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Astenia, Pirexia.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Edema facial, Fatiga.

SOBREDOSIFICACION

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

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

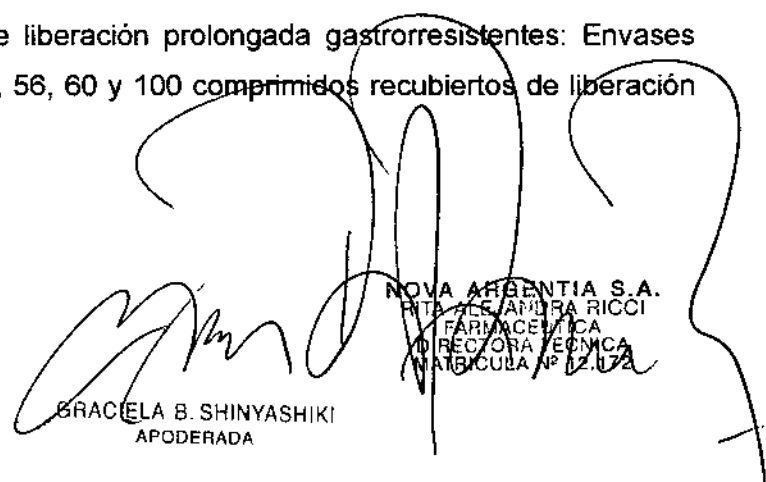
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247

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

PRESENTACIONES

BUFEXAN comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación prolongada gastrorresistentes.


NOVA ARGENTIA S.A.
RITA DEL AMOR RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

TRIPLA Argentina



1274

Fecha de última revisión:

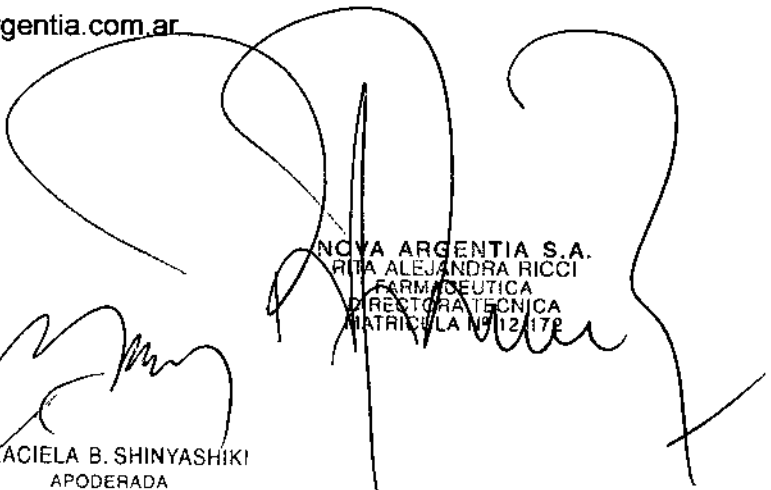
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:


Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Álvaro Barros 1113 –
B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ☎ 5296-9360
www.argentia.com.ar



NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.172



GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA