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

DISPOSICIÓN N° 1225

BUENOS AIRES, 01 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019603-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., solicita autorización para importar la nueva concentración de 1 g de la especialidad medicinal denominada SALOFALK / MESALAZINA, forma farmacéutica: SUPOSITORIOS, inscripto bajo el Certificado N° 46.514.

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 Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que el producto habrá de importarse de ALEMANIA / SUIZA como país de origen, que la nueva concentración de la especialidad medicinal SALOFALK / MESALAZINA es elaborada en ALEMANIA / SUIZA observándose su consumo en ALEMANIA país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nro. 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 99 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración 1

g de la especialidad medicinal denominada SALOFALK / MESALAZINA, inscripto bajo el Certificado Nº 46.514, que será importada de SUIZA / ALEMANIA; elaborada en Dr. Falk Pharma GmbH – Leinenweberstrabe5-D-79108 – Freiburg – Alemania; elaborador Alternativo: Vifor AG Zweigniederlassung Medichemie Ettingen Brühlstraße 50, CH-4107 Ettingen – Suiza siendo el laboratorio de acondicionamiento secundario: BIOTOSCANA FARMA S.A. sito en Av. Presidente Illia Nº 668 – Villa Sarmiento – Morón – Provincia de Buenos Aires.

ARTICULO 2º.- Dispónese la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración 1 g de la especialidad medicinal SALOFALK / MESALAZINA, forma farmacéutica: SUPOSITORIOS; siendo su fórmula cualicuantitativa: Mesalazina 1000 mg, grasa dura 1700 mg; en envase primario: BLISTER PVC/PE en su presentación: de estuches conteniendo 10, 30 y 90 supositorios.

ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1º será de VENTA BAJO RECETA y que el período de vida útil es de 3 años, conservar en el estuche original para proteger el contenido de la luz - no almacenar a temperaturas superiores a 25º C.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 81 a 83, prospectos de fojas 84 a 88, a desglosar las fojas 81, 84 a 88 respectivamente.

ARTICULO 5º.- El control de calidad de las partidas importadas del producto autorizado por la presente, se efectuará en AV. Presidente Illia Nº 668 – Villa Sarmiento – Partido de Morón – Provincia de Buenos Aires.

ARTICULO 6º.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 5º inclusive en el Certificado Nº 46.514, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 7º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 8º- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-019603-11-7

DISPOSICION Nº: 1225

mb

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1225 ORIGINAL

BIOTOSCANA ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 81 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

SALOFALK
MESALAZINA 1 g
SUPOSITORIOS

Venta bajo receta

Industria Alemana-Suiza

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada supositorio contiene:
Mesalazina 1.000 mg
Grasa dura 1.700 mg

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA CONSERVACIÓN
Conservar en el estuche original para proteger el contenido de la luz.
No almacenar a temperaturas superiores a 25°C.

PRESENTACIONES
Estuches con 10 supositorios, 30 supositorios y 90 supositorios.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Bajo licencia de: Dr. Falk Pharma GmbH, Alemania.

Elaborado en Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg, Alemania y en Vifor AG, Zweigniederlassung, Medichemie Ettingen, Brühlstrasse 50, CH-4107 Ettingen, Suiza

Representantes y Distribuidores: Biotoscana Farma S.A
Av. Pres. Illia N°668-Villa Sarmiento-Morón-Prov. de Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: Mónica María Bustos-Farmacéutica.

ORIGINAL

1 2 BIOTOSCANA
ARGENTINA

N.N.M.A.T.
FOLIO 84
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

SALOFALK
MESALAZINA1 g
SUPOSITORIOS

Venta bajo receta

Industria Alemana-Suiza

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada supositorio contiene:
Mesalazina 1.000 mg
Grasa dura 1.700 mg

FORMA FARMACÉUTICA
Supositorios de color beige claro en forma de torpedo.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Tratamiento agudo de la colitis ulcerosa leve a moderada que está limitada al recto (proctitis ulcerativa).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Acido Aminosalicílico y sustancias similares
Código ATC: A07EC02
Se desconoce el mecanismo de acción antiinflamatoria. Los resultados de los estudios realizados "in vitro" indican que la inhibición de la Lipooxigenasa podría desempeñar algún papel.
También pudo demostrarse un efecto sobre la concentración de prostaglandinas en la mucosa intestinal. La Mesalazina (ácido 5-aminosalicílico /5-ASA) puede funcionar también como un antioxidante eliminador de compuestos reactivos del oxígeno.
Al llegar a la luz intestinal, la Mesalazina administrada por vía rectal actúa en forma local en la mucosa del intestino y en el tejido submucoso.
La eficacia clínica y la seguridad de Salofalk® 1 g supositorios se analizó en un estudio multicéntrico fase III. En este estudio se incluyeron 403 pacientes con una proctitis ulcerativa leve a moderada confirmada por vía endoscópica y mediante estudio histológico. El índice de actividad de la enfermedad (DAI) basal medio fue de 6,2 ± 1,5 (rango: 3-10). Los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes grupos de tratamiento: tratamiento con un supositorio Salofalk® 1 g (1 g una vez por día (OD)) o el tratamiento con 3 supositorios de 500 mg de Mesalazina cada uno (500 mg tres veces por día). La duración del tratamiento fue de 6 semanas. La variable primaria de eficacia del estudio fue la remisión clínica definida como DAI < 4 en la última visita del estudio o al abandonar el estudio. En el análisis final por protocolo, se produjo la remisión clínica en 87,9% de los pacientes del grupo de un supositorio Salofalk® 1 g (OD) y en 90,7% de los pacientes, a los que se les habían administrado tres supositorios de 500 mg de Mesalazina cada uno (análisis por intención de tratar: grupo Salofalk® 1 g supositorios (OD): 84%; grupo de tres supositorios de 500 mg de Mesalazina cada uno: 84,7%).
La reducción promedio del DAI en el transcurso del estudio fue de 4,7 en ambos grupos de tratamiento. No se presentaron efectos secundarios graves en relación con la medicación objeto del estudio.

Propiedades farmacocinéticas

Consideraciones generales de la Mesalazina:

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

DIRECTOR TÉCNICO

Biotransformación:
La Mesalazina es metabolizada de forma presistémica por la mucosa intestinal y en el hígado a ácido N-acetil-5-aminosalicílico (N-Ac-5-ASA), farmacológicamente inactivo. La acetilación parece ser independiente del fenotipo acetilador del paciente.
Parte de la acetilación también es producida por las bacterias colónicas. La unión de la Mesalazina y el N-Ac-5-ASA a las proteínas plasmáticas es del 43% y 78%, respectivamente.

Eliminación / excreción:
La Mesalazina y su metabolito N-Ac-5-ASA, son eliminados a través de las heces (la mayor parte), por vía renal (la cantidad varía entre el 20 y 50%, dependiendo del método de administración, la forma farmacéutica y la vía de liberación del 5-ASA, respectivamente), y por vía biliar (la menor parte). La excreción renal se produce principalmente 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.

Aspectos específicos de Salofalk® supositorios:

Absorción:
En personas sanas, las concentraciones plasmáticas máximas de 5-ASA tras una aplicación única de 1 g de Mesalazina (Salofalk® 1 g supositorios) en promedio se ubicaron en 192 ± 125 ng/ml (rango: 19-557 ng/ml), las del metabolito principal N-Ac-5-ASA se ubicaron entre 402 ± 211 ng/ml (rango: 57 – 1070 ng/ml). Las concentraciones plasmáticas máximas de 5-ASA se alcanzaron al cabo de 7,1 ± 4,9 h (rango: 0,3-24 h).

Distribución:
Los estudios centellográficos realizados con Salofalk® 500 mg supositorios marcados con Tecnecio demostraron una distribución máxima de los supositorios derretidos por la temperatura corporal al cabo de 2-3 horas. La distribución se limitó principalmente al recto y a la unión rectosigmoidea. Se puede suponer que Salofalk® 1 g supositorios presentan un comportamiento similar. Por lo tanto son especialmente adecuados para el tratamiento de la proctitis (colitis ulcerosa del recto).

Eliminación:
En personas sanas, después de una aplicación única de 1 g de Mesalazina (Salofalk® 1 g supositorios) se recuperó en la orina, al cabo de 48 horas, aproximadamente 14% de la dosis de 5-ASA administrada.

POSOLOGÍA/ FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y pacientes de edad avanzada:
Administración rectal de 1 supositorio Salofalk® 1 g (equivalente a 1 g de Mesalazina por día).

Niños:
Los datos sobre la eficacia en niños son limitados. Se dispone de escasa experiencia en el uso.

Indicaciones generales de dosificación:
Salofalk® 1 g supositorios debe administrarse preferiblemente al momento de acostarse.
El tratamiento con Salofalk® 1 g supositorios debe realizarse de manera regular y uniforme, para lograr los efectos terapéuticos deseados.
La duración del tratamiento será determinada por el médico.

CONTRAINDICACIONES
Salofalk® 1 g supositorios no debe usarse en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad conocida al Ácido Salicílico, sus derivados o a cualquiera de los otros componentes
- Insuficiencia hepática o renal graves

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
A criterio del médico tratante, se realizarán análisis de sangre (recuento hemático, enzimas hepáticas, como ALT y AST; creatinina sérica) y de orina (tiras reactivas/ sedimento) antes y durante el tratamiento. Como guía, se recomiendan controles 14 días después del comienzo del tratamiento, y luego otras 2 a 3 veces con intervalos de 4 semanas.
Si los resultados son normales, deben realizarse exámenes de control cada 3 meses; si aparecieran síntomas adicionales, deben realizarse de inmediato los exámenes de control.

BIOTOSCANA ARGENTINA

M.N.M.A.T. FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Salofalk® 1 g supositorios no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal. Debe considerarse toxicidad renal inducida por Mesalazina si se observa un deterioro de la función renal durante el tratamiento.
Los pacientes con trastornos pulmonares, en particular asma, deben ser controlados con sumo cuidado durante el curso del tratamiento con Salofalk® 1 g supositorios.
Los pacientes con antecedentes de reacciones adversas a los preparados que contienen sulfasalazina, deben ser sometidos a una estricta vigilancia médica cuando se inicia el régimen de tratamiento con Salofalk® 1 g supositorios. En el caso que se produjeran reacciones de intolerancia aguda, como p. ej., calambres, dolor abdominal agudo, fiebre, cefalea intensa o erupción cutánea, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No se dispone de datos adecuados para el empleo de Salofalk® 1 g supositorios durante el embarazo. No obstante, los resultados de la exposición a mesalazina de un número limitado de mujeres embarazadas, indican la ausencia de efectos secundarios en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. Actualmente no se dispone de otros resultados epidemiológicos relevantes. Se ha comunicado un caso de falla renal en un neonato ocurrido después del uso prolongado de dosis elevadas de Mesalazina (2-4 g/día, oral) durante el embarazo.
Estudios en animales con administración oral de Mesalazina no revelaron efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, parto y desarrollo postnatal.
Salofalk® 1 g supositorios únicamente debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos.
El ácido N-acetil-5-aminosalicílico y en menor grado la Mesalazina se excretan en la leche materna.
Actualmente sólo se dispone de una experiencia limitada durante la lactancia. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad, como por ejemplo diarrea, en el lactante. Por lo tanto, Salofalk® 1 g supositorios únicamente se utilizará durante la lactancia si el beneficio esperado supera el riesgo potencial. Si el lactante desarrolla diarrea, debe interrumpirse la lactancia materna.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y DE UTILIZAR MÁQUINAS

No se observó ningún tipo de efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios específicos de interacciones.
Durante el tratamiento con Salofalk® 1 g pueden producirse interacciones si se administra concomitantemente con los siguientes medicamentos, aunque la mayoría de las interacciones se basan en razones teóricas:

- Anticoagulantes cumarínicos: posible potenciación de los efectos anticoagulantes (aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal)
- Glucocorticoides: posible aumento de los efectos secundarios gástricos
- Sulfonilureas: posible aumento de los efectos hipoglucemiantes
- Metotrexato: posible aumento de la toxicidad del Metotrexato
- Probenecida /Sulfinpirazona: posible atenuación de los efectos uricosúricos
- Espironolactona/Furosemida: posible atenuación de los efectos diuréticos
- Rifampicina: posible atenuación de los efectos tuberculostáticos

En los pacientes tratados al mismo tiempo con Azatioprina ó 6-mercaptopurina, debe tenerse en cuenta la posible potenciación de los efectos mielosupresores de la Azatioprina o la 6-mercaptopurina.

REACCIONES SECUNDARIAS

En estudios clínicos con 248 participantes se observó en aproximadamente 3% de los participantes reacciones adversas después de la administración de Salofalk® 1 g supositorios. Como efectos secundarios más frecuentes se informaron cefaleas en aproximadamente 0,8% de los participantes y trastornos gastrointestinales (constipación en aproximadamente 0,8%, náuseas, vómitos y dolores abdominales en aproximadamente un 0,4% cada uno).

BIOTOSCANA ARGENTINA S.A.
DIRECTOR/A

1225 ORIGINAL
BIOTOSCANA ARGENTINA

Se observaron los siguientes efectos secundarios después de la administración de Mesalazina:

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

Clasificación sistema / órgano	Frecuencia según la convención MedDRA	
	Poco frecuente (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Muy poco frecuente (<1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Alteración del recuento hemático (anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia, leucopenia trombocitopenia)
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas, mareos	Neuropatía periférica
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos	
Trastornos renales y de las vías urinarias		Deterioro de la función renal, incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica e insuficiencia renal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia (pérdida de pelo)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Mialgias, artralgias
Trastornos del sistema inmune		Reacciones de hipersensibilidad como exantema alérgico, fiebre medicamentosa, broncoespasmo, peri y miocarditis, pancreatitis aguda, alveolitis alérgica, síndrome lupus eritematoso, pancolitis
Trastornos hepatobiliares		Cambios en los parámetros de función hepática (elevación de transaminasas y de parámetros de colestasis), hepatitis, hepatitis colestásica
Trastornos del sistema reproductor		Oligospermia (reversible)

Datos preclínicos sobre seguridad
Con la excepción de un estudio de tolerancia local realizado en perros que demostró una buena tolerancia rectal, no se realizaron otros estudios preclínicos con Salofalk® 1 g supositorios.
Los datos preclínicos provenientes de estudios convencionales realizados respecto de la seguridad farmacológica, genotoxicidad, carcinogenicidad (ratas) o toxicidad sobre la reproducción, no revelaron riesgos especiales para los seres humanos.
La toxicidad renal (necrosis papilar renal y daño epitelial del túbulo contorneado proximal o de toda la nefrona) se ha evidenciado en estudios de toxicidad a dosis repetidas con administración de dosis elevadas de Mesalazina. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Incompatibilidades
No corresponden.

SOBREDOSIS
Hasta la fecha no se han notificado casos de intoxicación y no se conocen antídotos específicos.
Si es necesario, en casos de sobredosis debe considerarse la infusión intravenosa de electrolitos (diuresis forzada).

1225

BIOTOSCANA
ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

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.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA CONSERVACIÓN
Conservar en el estuche original para proteger el contenido de la luz.
No almacenar a temperaturas superiores a 25°C.

PRESENTACIONES
Estuches con 10 supositorios, 30 supositorios y 90 supositorios.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Bajo licencia de: Dr. Falk Pharma GmbH, Alemania.

Elaborado en Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg, Alemania y en Vifor AG, Zweigniederlassung, Medichemie Ettingen, Brühlstrasse 50, CH-4107 Ettingen, Suiza

Representantes y Distribuidores: Biotoscana Farma S.A
Av. Pres. Illía N°668-Villa Sarmiento-Morón-Prov. de Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: Mónica María Bustos-Farmacéutica.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. [illegible]