



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

MESALAZINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, RECTAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Ácido aminosalicílico y agentes similares.

Código ATC: A07EC02.

3.1. Farmacodinamia

Mesalazina es uno de los dos componentes de la sulfasalazina, siendo el otro la sulfapiridina. Mientras que la mesalazina es la fracción activa, la sulfapiridina es la responsable de la mayoría de los efectos adversos asociados con la terapia con sulfasalazina.

Aunque se desconoce el mecanismo de la acción antiinflamatoria del 5-ASA se manejan varias posibilidades:

Inhibición de la síntesis de prostaglandinas (vía inhibición de la ciclooxigenasa), reduciendo la producción de prostaglandinas inflamatorias.

Inhibición de la síntesis de leucotrienos quimiotácticos (vía inhibición de la lipooxigenasa), reduciendo por tanto la inflamación.

Inhibición de la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos en el tejido inflamado.

Los datos más recientes sugieren que el 5-ASA es un antioxidante biológico y su actividad está basada en la captación de radicales libres del oxígeno. En esta actividad, el 5-ASA se diferencia de la sulfasalazina, sulfapiridina, N-acetil-5-ASA (Ac-5-ASA) y otros salicilatos.

La administración rectal de mesalazina ejerce su efecto tópico principal sobre el lumen intestinal en la mucosa intestinal y en el tejido submucosa.

3.2. Farmacocinética

Absorción / Distribución

Tras la administración de dosis orales de 500 mg de mesalazina tres veces al día a pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones plasmáticas medias en el estado estacionario de 5-ASA y Ac-5-ASA (metabolito mayoritario) son de 0,7 µg/mL y 1,2 µg/mL, respectivamente. Los niveles máximos en plasma con las formas de liberación retardada se obtienen a las 5 horas de la ingesta. La recuperación (a la dosis más elevada) en orina (44%) y en heces (35%) indica que el 5-ASA está disponible para su acción local y sistémica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En sujetos sanos en ayunas, el pico de concentración plasmática de 1,3 µg/mL y 2,3 µg/mL de 5-ASA y Ac-5-ASA respectivamente, se obtuvo a las 6 horas de su administración.

La administración tres veces al día de supositorios de 500 mg de mesalazina a pacientes con colitis ulcerosa, produce concentraciones plasmáticas constantes de 5-ASA y Ac-5-ASA de 0,10 µg/mL y 0,50 µg/mL, respectivamente. La disponibilidad sistémica, medida en base a la recuperación urinaria, representa un 13%. Se ha observado una disponibilidad sistémica baja, 10,8%, en individuos sanos a los que se había administrado supositorios de 500 mg de mesalazina.

La administración del medicamento en forma de espuma rectal, está concebida para liberar mesalazina directamente en el lugar de la acción propuesto, es decir, colon y recto, siendo bajos los niveles de exposición sistémica. Aproximadamente el 0,8% de la dosis administrada se elimina en la orina y el resto con las heces. Después de una administración rectal de 2 g las concentraciones plasmáticas medias para 5-ASA y Ac-5-ASA fueron de 1,3 µg/mL y 2,3 µg/mL respectivamente. La vida media de eliminación para la fracción absorbida de mesalazina es de unas 5 horas. Los estudios realizados demuestran que aproximadamente el 27% de la dosis de 2 g se había dispersado hasta el colon descendente 4 horas después de la administración rectal.

Biotransformación / Eliminación

La acetilación de 5-ASA ocurre en el hígado y en la pared del colon, independientemente del estado del acetilador. El proceso de acetilación parece ser saturable; sin embargo, a dosis terapéuticas (250 - 500 mg) ni la concentración plasmática máxima, ni el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo para 5-ASA mostró desviación de la linealidad de la dosis en estado de equilibrio.

Tras la administración oral, el 5-ASA se elimina en un alto porcentaje como Ac-5-ASA, tanto en orina como en heces. Más del 90% del fármaco detectado en la orina está en forma de metabolito. Después de la administración rectal, el 5-ASA se elimina principalmente inalterado en las heces.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

4. INDICACIONES

Tratamiento de los procesos inflamatorios agudos de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tratamiento de los procesos inflamatorios agudos de la rectocolitis ulcerosa.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Vía oral

Tratamiento de los procesos inflamatorios agudos de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

500 mg cada 8 horas.

Vía rectal

Tratamiento de los procesos inflamatorios agudos de la rectocolitis ulcerosa.

Enema:

Un enema de 4 g / 60 mL, una vez al día.

Supositorios:

un (01) supositorio de 500 mg cada 8 horas o un (1) supositorio 1 g al día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución y siempre limitada a aquellos pacientes con la función renal normal.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mesalazina en pacientes pediátricos.

5.3 Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos deben administrarse antes de las comidas y deben ingerirse enteros con ayuda de líquido.

El enema es recomendable para pacientes con síntomas de inflamación aguda y administrarlo a la hora de acostarse.

La dosificación deberá ajustarse en función de la respuesta del paciente. La duración de la terapia es determinada por el médico tratante.

Durante la fase inflamatoria aguda y en la terapia de mantenimiento a largo plazo, el paciente debe seguir rigurosamente el tratamiento establecido por el médico para asegurar el efecto terapéutico deseado.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacción de hipersensibilidad incluyendo cambios pulmonares y cardíacos: fiebre, alveolitis, miocarditis y pericarditis, síndrome de lupus eritematoso, pancolitis.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Raras: Mareo.

Muy raras: Neuropatía periférica.

Trastornos cardiacos

Raras: Miocarditis, pericarditis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluida disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis alérgica), eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, flatulencia.

Raras: Pancreatitis.

Muy raras: Exacerbación de los síntomas de colitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Elevación transitoria de las enzimas hepáticas, hepatitis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupciones (incluida urticaria, erupción eritematosa).

Raras: Fotosensibilidad.

Muy raras: Alopecia reversible, dermatitis alérgica, eritema multiforme.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Mialgia, artralgia, síndrome de pseudolupus.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Alteración de la función renal (incl. nefritis intersticial aguda y crónica, síndrome nefrótico, insuficiencia renal), decoloración de la orina.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: Oligospermia (reversible).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Alopecia. Tras la administración rectal pueden aparecer reacciones locales como prurito, molestias rectales y urgencia de defecar.

Muy raras: Fiebre medicamentosa.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

En común con otros salicilatos, mesalazina puede:

Potenciar el efecto de los anticoagulantes cumarínicos.

Potenciar el efecto reductor de la glucemia de las sulfonilúreas.

Antagonizar los efectos uricosúricos de probenecid y sulfínpirona.

Manifiesta la toxicidad de los salicilatos a dosis más bajas de las habituales cuando se administra simultáneamente con furosemida debido a la competencia por los lugares de excreción renal.

Disminuir el efecto natriurético de espironolactona.

Mesalazina puede retrasar la excreción de metotrexato.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los laxantes del tipo lactulosa o similares pueden impedir la liberación de mesalazina desde el comprimido lo que reduciría su efecto.

En varios estudios se ha mostrado una mayor frecuencia de efectos mielosupresores en la terapia combinada con mesalazina y azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, y parece existir una interacción, sin embargo, el mecanismo no se ha podido establecer. Se recomienda una monitorización de las células blancas sanguíneas y en consecuencia debería ajustarse la dosificación de tiopurinas.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Los pacientes asmáticos o con función pulmonar deteriorada, deben ser estrechamente monitoreados, especialmente durante el tratamiento con el enema.

La administración de mesalazina debe efectuarse con precaución en los siguientes casos:

Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. Dado que mesalazina (5-ASA), se elimina fundamentalmente mediante acetilación y posterior excreción urinaria, los pacientes con función renal alterada o insuficiencia renal deben ser vigilados estrechamente, por lo que es conveniente realizar pruebas de función hepática y renal antes de la instauración del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

Realizar pruebas hematológicas y uroanálisis durante y después 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.

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de mesalazina durante el embarazo. Dado que mesalazina es un salicilato, no debería utilizarse durante el embarazo, excepto si fuese claramente necesario.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de mesalazina durante la lactancia. Debido que se trata de un salicilato, mesalazina no debería utilizarse durante la lactancia, excepto si fuese muy necesario.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.4. Fertilidad

Los datos de mesalazina en animales muestran que no tiene efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de mesalazina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la mesalazina.

Menores de 18 años.

Antecedentes de hipersensibilidad a sulfasalazina y salicilatos.

Úlcera duodenal o gástrica.

Diátesis hemorrágica.

Disfunción renal y/o hepática severa.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han notificado casos de sobredosis, pero al tratarse de un salicilato, y en caso de ingestión masiva, la intoxicación se divide en 3 fases: 1) alcalosis respiratoria que dura aproximadamente 12 horas; 2) alcalosis respiratoria y aciduria paradójica y 3) acidosis metabólica. La clínica comienza, por el sistema gastrointestinal con dolor, hiperpnea y desequilibrio ácido básico, esto puede evolucionar a convulsiones, cianosis, oliguria, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria.

10.2. Tratamiento

El tratamiento consiste en lavado gástrico, inducción al vómito, junto con medidas sintomáticas y de apoyo. No existe antídoto específico.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. Vía oral

Comprimidos

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo ni cuando se sospeche de su existencia a menos que el médico lo indique.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2. Vía rectal

Enema y supositorios

VIA DE ADMINISTRACION: Rectal.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2022

