

EXOTRAN® MESALAZINA

COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Mesalazina..... 500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, sílice coloidal,
lactosa, povidona, Ludipress y estearato de
magnesio..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiinflamatorio específico para procesos inflamatorios del intestino, tanto en la fase aguda como en la profilaxis de las recidivas.

INDICACIONES

EXOTRAN® está indicado para el tratamiento de la fase aguda y para la prevención de las recidivas de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, proctosigmoiditis, rectocolitis hemorrágica y proctitis.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

El mecanismo de acción de la mesalazina no es conocido, pero parece ser tóxico más que sistémico. En los pacientes con inflamación intestinal crónica, la mucosa produce una mayor cantidad de metabolitos del ácido araquidónico, tanto a través de la ciclooxigenasa (prostanoides) como de la lipooxigenasa (leucotrienos y ácido hidroxieicosatetraenoico) y es posible que la mesalazina reduzca la inflamación mediante el bloqueo de la ciclooxigenasa e inhibición de la producción de prostaglandinas en el colon.

Farmacocinética

La mesalazina administrada por vía oral se absorbe en un 28 % y el resto es eliminado por heces después de haber ejercido su acción tóxica. Luego de un período de una semana de tratamiento con comprimidos de liberación entérica a una dosis de 2.000 mg/día, el nivel plasmático de mesalazina y su metabolito, el ácido N-acetil-5-aminosalicílico, alcanza un promedio de 0,5 y 1,4 mcg/ml.

La distribución de la mesalazina en el organismo humano no ha sido determinada completamente. El volumen de distribución aparente de la mesalazina es de 0,2 l/kg en el adulto. *In vitro*, la unión de la mesalazina a las proteínas plasmáticas es del orden del 42 % y la de su metabolito es del 78 %.

En casos donde se ha administrado sulfasalazina por vía oral, se ha encontrado que la mesalazina y el ácido N-acetil-5-aminosalicílico atraviesan la barrera placentaria; sin embargo, las concentraciones de mesalazina en el cordón umbilical y en el líquido amniótico son despreciables. Las concentraciones de mesalazina detectadas en la leche materna luego de la administración de sulfasalazina son mínimas y las de su metabolito acetilado son más elevadas.

La fracción absorbida sufre una biotransformación rápida a nivel de la mucosa intestinal y del hígado, con producción de ácido N-acetil-5-aminosalicílico.

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la mesalazina y su principal metabolito (el ácido N-acetil-5-aminosalicílico) es de 0,5 - 1,5 y 5 - 10 horas, respectivamente. Después de la ad-

ministración oral, alrededor del 20 % de la dosis es excretada en la orina principalmente en forma de ácido N-acetil-5-aminosalicílico.

La eliminación renal de la mesalazina como tal no ha sido documentada. Después de la administración oral en sujetos sanos, la depuración renal aparente del ácido N-acetil-5-aminosalicílico es de 2,8 a 4,3 ml/kg/min.

La eliminación renal de este metabolito puede reducirse en casos de rectocolitis hemorrágica y de enfermedad de Crohn.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La posología debe ser establecida por el médico en función de la respuesta clínica de cada paciente.

Dosificación orientativa

Tratamiento de la fase aguda: 1.500 - 2.500 mg/día, repartidos en 3 tomas.

Tratamiento de mantenimiento (profilaxis de recidivas): 1.000 - 1.500 mg/día, repartidos en 2 o 3 tomas. Los comprimidos deben ser ingeridos antes de las comidas principales **sin masticar**, acompañados con suficiente cantidad de líquido.

CONTRAINDICACIONES

Insuficiencia hepática o renal severa. Úlcera gastroduodenal activa. Diátesis hemorrágica. Alergia a los salicilatos. Lactantes y niños menores de 2 años. Embarazo. Lactancia. Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los pacientes con estenosis pilórica pueden presentar una retención prolongada de los comprimidos de EXOTRAN® que podría retardar la liberación de la mesalazina en el colon.

En estudios clínicos controlados se ha reportado una exacerbación de los síntomas de colitis en el 3 % de los pacientes. Esta reacción aguda se caracteriza por cólicos, dolor abdominal, diarrea sanguinolenta y, ocasionalmente, fiebre, cefalea, malestar, prurito, erupción y conjuntivitis. Los síntomas en general revierten cuando se suspende la administración de la mesalazina.

Ciertos pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad con sulfasalazina pueden presentar una reacción similar con mesalazina.

Se ha reportado insuficiencia renal, incluyendo nefropatía mínima y nefritis intersticial aguda y crónica en pacientes que fueron tratados con mesalazina. En estudios realizados en animales (ratas, perros), el riñón constituye el blanco principal de la toxicidad.

En dosis de 750 - 1.000 mg/kg (equivalentes a 15 - 20 veces la dosis recomendada en humanos) la mesalazina produjo necrosis papilar. Consecuentemente, se debe tener precaución cuando se administre mesalazina a pacientes con disfunción renal o antecedentes de enfermedades renales. Se recomienda someter a todos los pacientes a una evaluación de la función renal antes de comenzar el tratamiento con EXOTRAN® y luego en forma periódica.

Interacciones medicamentosas

La mesalazina puede potenciar la acción hipoglucemiante de



BETA

TECNOLOGIA
FARMACEUTICA
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.
Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.
Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio
de Salud. Certificado N° 53.080.
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 -
Parque Industrial - La Rioja.

255700-p

las sulfonilureas e incrementar el efecto de los anticoagulantes cumarínicos. Asimismo puede potenciar la toxicidad del metotrexato y reducir la acción uricosúrica del probenecid y la sulfipirazona, el efecto diurético de la furosemida y la espironolactona y la actividad antituberculosa de la rifampicina. La mesalazina puede acentuar los efectos secundarios gástricos de los glucocorticoides.

La mesalazina puede reducir la absorción de la digoxina.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial de carcinogenicidad de la mesalazina. La sustancia no resultó mutagénica en ensayos realizados en *K. pneumoniae* y *S. typhimurium*.

En dosis orales de hasta 480 mg/kg/día, la mesalazina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad ni la reproducción de ratas macho y hembra.

Embarazo y lactancia

Ver **CONTRAINDICACIONES**.

Empleo en pediatría

Ver **CONTRAINDICACIONES**.

Empleo en geriatría

En estos pacientes, EXOTRAN® debe ser usado con precaución.

Empleo en insuficiencia hepática y renal

Debe reducirse la dosificación.

En casos severos: ver **CONTRAINDICACIONES**.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con la mesalazina oral en estudios clínicos han sido usualmente leves y reversibles.

En general, la incidencia de las reacciones adversas observadas con mesalazina oral es similar a la del placebo e incluyen: cefalea, dolor abdominal, eructos, náuseas, faringitis, mareos, astenia, diarrea, dolor lumbar, fiebre, erupción, dispepsia, rinitis, artralgias, vómitos, constipación, hipertensión, flatulencia, síndrome gripal, escalofríos, exacerbación de la colitis, dolor torácico, edema periférico, mialgia, prurito, sudoración y dismenorrea.

Según datos no controlados la fiebre, el síndrome gripal y la cefalea parecieron estar relacionados con la dosis.

Además de los efectos colaterales indicados más arriba, se han notificado los siguientes eventos adversos en estudios clínicos controlados:

Generales: debilidad, dolor de cuello, edema facial y distensión abdominal.

Cardiovasculares: pericarditis (raramente), miocarditis (raramente), vasodilatación y migraña.

Digestivas: anorexia, hepatitis (raramente), pancreatitis, gastroenteritis, gastritis, aumento del apetito, colecistitis, sequedad de la boca, úlceras bucales, úlcera péptica perforada (raramente), diarrea sanguinolenta y tenesmo.

Hematológicas: agranulocitosis (raramente), anemia aplásica (raramente), trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia, anemia y linfadenopatía.

Musculoesqueléticas: gota.

Sistema nervioso: ansiedad, insomnio, depresión, somnolencia, labilidad emocional, hiperestesia, vértigo, nerviosismo,

confusión, parestesias, temblor, neuropatía periférica (raramente), mielitis transversa (raramente) y síndrome de Guillain-Barré (raramente).

Respiratorias/Pulmonares: sinusitis, neumonía eosinofílica, neumonitis intersticial y exacerbación del asma.

Cutáneas: alopecia, psoriasis (raramente), pioderma gangrenoso (raramente), sequedad de la piel, eritema nodoso y urticaria.

Organos de los sentidos: dolor ocular, dolor de oídos, alteraciones del gusto, visión borrosa y acúfenos.

Urogenitales: nefritis intersticial, nefropatía mínima, disuria, urgencia miccional, hematuria, epididimitis y menorragia.

Laboratorio: aumento de SGOT o SGPT, fosfatasa alcalina, creatinina plasmática y nitrógeno ureico sanguíneo.

Raramente se ha reportado hepatitis con mesalazina oral. Más comunes han sido los aumentos de las enzimas hepáticas, que remitieron durante la prosecución del tratamiento o cuando se suspendió la administración del producto.

SOBREDOSIFICACION

Dadas las características farmacocinéticas específicas de la mesalazina, es factible la absorción de dosis activas a nivel sistémico. Esto no ocasiona necesariamente una intoxicación, aun después de la ingesta de dosis elevadas. En principio, los síntomas serían los mismos que los de una intoxicación por salicilatos, es decir: acidosis, hiperventilación, edema pulmonar, deshidratación por transpiración y vómitos e hipoglucemia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "**Dr. Ricardo Gutiérrez**"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "**Dr. Pedro de Elizalde**"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "**Profesor A. Posadas**"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "**Sor María Ludovica**"

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases con 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C), protegidos de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 12.06.