

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|--|
| Nombre del producto: | PENTASA® 2 g (Mesalazina) |
| Forma farmacéutica: | Gránulos de liberación prolongada |
| Fortaleza: | 2 g |
| Presentación: | Estuche por 30 ó 50 sobres de POLIÉSTER/ AL/PEBD con gránulos de liberación prolongada. |
| Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: | FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., St-Prex, Suiza. |
| Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es): | FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., St-Prex, Suiza. |
| Número de Registro Sanitario: | M-11-120-A07 |
| Fecha de Inscripción: | 21 de julio de 2011 |
| Composición: | |
| Mesalazina | 2000,0 mg |
| Plazo de validez: | 24 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. |

Indicaciones terapéuticas:

Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la mesalazina, a los salicilatos o a alguno de los excipientes .

Insuficiencia renal o hepática grave.

Precauciones:

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La mayoría de los pacientes que muestran hipersensibilidad a la sulfasalazina pueden usar mesalazina sin el riesgo de reacciones similares. Sin embargo, se recomienda que estos pacientes sean tratados con precaución (riesgo de alergia a los salicilatos). Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluida la reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con el tratamiento de mesalazina. La administración de mesalazina debe suspenderse inmediatamente en caso de reacciones de

hipersensibilidad aguda, como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza intenso y/o ante los primeros signos y/o síntomas de reacciones cutáneas graves como exantema cutáneo, erupciones, lesiones de las mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

La mesalazina debe usarse con precaución en pacientes con la función hepática deteriorada. Se deben evaluar, antes y durante el tratamiento, los parámetros de la función hepática como ALT y AST.

No se recomienda el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia renal. Se debe monitorizar la función renal a intervalos regulares (p.ej. creatinina sérica), especialmente al inicio del tratamiento. Se debe determinar el estado urinario (análisis de orina) antes y durante el tratamiento. En los pacientes que desarrollen una alteración renal durante el tratamiento se debe sospechar nefrotoxicidad, inducida por la mesalazina.

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 asegurar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.

La mesalazina puede causar una coloración marrón rojiza de la orina cuando esta entra en contacto con agentes blanqueadores que contengan hipoclorito de sodio (por ejemplo, en los inodoros limpiados con ciertas lejías que contienen hipoclorito de sodio).

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

Se han informado raramente reacciones de hipersensibilidad cardiaca inducidas por mesalazina (mio- y pericarditis). Se han informado muy raramente discrasias sanguíneas graves con mesalazina. Se recomienda realizar análisis de sangre para el recuento diferencial antes y durante el tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando exista sospecha o evidencia de la aparición de dichas reacciones.

Como pauta, se recomiendan pruebas de seguimiento 14 días después del inicio del tratamiento y posteriormente otras dos o tres pruebas a intervalos de cuatro semanas. Si los resultados son normales, las pruebas de seguimiento se deben realizar cada tres meses. Si se presentan síntomas adicionales, estas pruebas se deben realizar inmediatamente.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en los ensayos clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos y erupciones cutáneas. Ocasionalmente pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosa y se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo la reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados a la administración de mesalazina.

Frecuencia de reacciones adversas según estudios clínicos e informes de vigilancia postcomercialización:

| Sistema de Clasificación de órganos | de de | Frecuentes (≥1 / 100 a <1/10) | Raras (≥1 / 10,000 a <1/1000) | Muy raras (<1/10 000) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--|--------------|---|---|-------------------------------------|--|
|--|--------------|---|---|-------------------------------------|--|

| | | | | |
|---|---|--|---|--|
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático. | | | Recuento sanguíneo alterado (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, leucopenia (incluida la granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica)) | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica) | |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Mareos | Neuropatía periférica | |
| Trastornos cardíacos | | Miocarditis* Pericarditis * | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. | | | Reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis alérgica), eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia | Aumento de la amilasa, pancreatitis aguda* | Pancolitis | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Aumento de las transaminasas, aumento de los | |

| | | | | |
|---|---|-------------------|--|---|
| | | | parámetros de colestasis (p. ej. fosfatasa alcalina, gamma-glutamyl transferasa y bilirrubina), hepatotoxicidad (incluida hepatitis*, hepatitis colestásica, cirrosis, fallo hepático) | |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo. | Erupciones (incluyendo urticaria, erupción eritematosa) | Fotosensibilidad* | Alopecia reversible, dermatitis alérgica, eritema multiforme | Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólisis epidérmica tóxica (TEN) Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | Mialgia, artralgia, síndrome similar al lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico) | |
| Trastornos renales y urinarios*** | | | Alteración de la función renal (incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica*, síndrome nefrótico, insuficiencia renal), decoloración de la orina | Nefrolitiasis** * Decoloración de la orina*** |
| Trastornos del aparato reproductor | | | Oligospermia (reversible) | |
| Trastornos generales y | | | Fiebre | |

| | | | | |
|---|--|--|---------------|--|
| alteraciones en el lugar de administración. | | | medicamentosa | |
|---|--|--|---------------|--|

* No se conoce el mecanismo de la mesalazina para inducir estas reacciones adversas, pero puede tener un origen alérgico.

** Se han notificado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eczema atópico.

*** Ver incisos **m)** y **n)** para más información.

Es importante resaltar que varias de estas alteraciones también pueden atribuirse a la enfermedad inflamatoria intestinal en sí misma.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continua de la relación entre beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Posología y modo de administración:

Posología

La dosis es individual y debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad y a la respuesta del paciente al tratamiento.

Adultos

| Dosificación individual | | |
|--------------------------|---|--------------------------------------|
| | Colitis Ulcerativa | Enfermedad de Crohn |
| <i>Enfermedad activa</i> | Hasta 4 g una vez al día o en dosis divididas | Hasta 4 g diarios en dosis divididas |
| <i>Mantenimiento</i> | Hasta 4 g una vez al día o en dosis divididas. La dosis recomendada para la enfermedad leve a moderada es de 2 g una vez al día. | Hasta 4 g diarios en dosis divididas |

Población pediátrica:

| Niños (≥6 años): Existe evidencia limitada con respecto a la eficacia en niños (6-18 años). Dosificación individual | | |
|--|---|----------------------------|
| | Colitis Ulcerativa | Enfermedad de Crohn |
| <i>Enfermedad activa</i> | Comience con 30-50 mg/kg de peso corporal al día, divididos en varias dosis. La dosis máxima es de 75 mg/kg de peso corporal al día, divididos en varias dosis. La dosis total no debe exceder los 4 g diarios (dosis máxima para adultos). | |
| <i>Mantenimiento</i> | Comience con 15-30 mg/kg de peso corporal al día, divididos en varias dosis. La dosis total no debe exceder la dosis recomendada para adultos. | |

En general, se recomienda la mitad de la dosis para adultos en niños con un peso corporal de hasta 40 kg y una dosis normal para adultos en niños con un peso corporal superior a 40 kg.

Método de administración

Vía de administración oral.

Los gránulos de liberación prolongada no deben masticarse y deben tomarse inmediatamente después de abrir el sobre. Se debe vaciar el contenido del sobre en la lengua, e ingerirlo con agua o jugo.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos conocidos, debe aumentar la frecuencia de la monitorización de la función renal (ver incisos **m**) y **n**)).

En pacientes que reciben azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, el tratamiento concomitante con mesalazina puede aumentar el riesgo de discrasia sanguínea. En varios estudios se ha mostrado una mayor frecuencia de efectos mielosupresores en la terapia combinada con Pentasa 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 los glóbulos blancos y en consecuencia debería ajustarse la dosificación de tiopurinas si es necesario. En caso de sospecha o detección de tales efectos secundarios, el tratamiento debe suspenderse.

Existe cierta posibilidad de que la mesalazina pueda reducir el efecto anticoagulante de la warfarina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Se debe tener precaución al usar mesalazina durante el embarazo y la lactancia, y el medicamento solo se debe usar cuando según la opinión del médico especialista el beneficio potencial supere al riesgo. La enfermedad de base en sí misma (Enfermedad Inflamatoria Intestinal) puede aumentar los riesgos de resultado adverso del embarazo.

Embarazo

Se sabe que la mesalazina atraviesa la barrera placentaria, y la concentración en el cordón umbilical es menor que la concentración en el plasma materno. El metabolito acetil mesalazina se encuentra en la misma concentración en el cordón umbilical y en el plasma materno.

Los estudios en animales con mesalazina oral no indican efectos dañinos directos o indirectos en relación al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo postnatal.

No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de Pentasa en mujeres embarazadas. Los datos publicados sobre mesalazina en humanos son limitados y muestran que no hay un aumento en la tasa global de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una mayor frecuencia de parto prematuro, muerte fetal, y bajo peso al nacer; sin embargo estos resultados adversos del embarazo también pueden estar asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal activa.

Se han reportado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia) en recién nacidos cuyas madres han sido tratadas con Pentasa.

En un caso aislado de utilización a largo plazo de dosis altas de mesalazina (2-4 g, vía oral) durante el embarazo, se notificó fallo renal en el neonato.

Lactancia

La mesalazina pasa a la leche materna. La concentración de mesalazina en la leche materna es menor que en el plasma de la madre, mientras que su metabolito, acetil mesalazina, aparece en concentraciones similares o superiores. Hasta la fecha, solo existe experiencia limitada con el uso de mesalazina en mujeres durante el periodo de lactancia. No se han realizado estudios controlados de Pentasa durante la lactancia. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad como diarrea en lactantes. Si el infante desarrolla diarrea, se debe discontinuar la lactancia.

Fertilidad

Los datos de estudios de mesalazina en animales muestran que no tiene efecto sobre la Fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No hay indicios de que Pentasa afecte la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis:

Experiencia en animales:

La administración de una dosis única de mesalazina de 920mg/kg en ratas o de dosis orales únicas de mesalazina de hasta 5 g/kg en cerdos no fueron letales.

Experiencia en humanos:

Existe una experiencia clínica limitada en relación a la sobredosis con Pentasa, que no indica toxicidad renal o hepática. Teniendo en cuenta que Pentasa es un aminosalicilato, pueden aparecer síntomas de toxicidad por salicilatos. Los síntomas de sobredosificación de salicilatos están correctamente descritos en la literatura e incluyen alteraciones del equilibrio ácido/base, hiperventilación, edema pulmonar, vómitos, deshidratación e hipoglucemia.

Existen informes de pacientes que han tomado dosis diarias de 8 g durante un mes sin reacciones adversas.

Tratamiento:

No existe un antídoto específico y el tratamiento es sintomático y de mantenimiento. El tratamiento hospitalario incluye monitoreo constante de la función renal.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A07E C02

Grupo farmacoterapéutico: A: Tracto alimentario y metabolismo, A07: Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales, A07E: Agentes antiinflamatorios intestinales, A07EC: Ácido aminosalicílico y agentes similares.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos.

Se ha establecido que la mesalazina es el componente activo de la sulfasalazina utilizada en el tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

La acción terapéutica de la mesalazina tras la administración oral y rectal parece ser debida al efecto local ejercido sobre el tejido intestinal inflamado, más que a un efecto sistémico. Hay información que sugiere que la gravedad de la inflamación del colón en pacientes con colitis ulcerativa tratados con mesalazina esta inversamente correlacionada con las concentraciones de mesalazina en la mucosa.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se presenta un aumento de la migración leucocitaria, una producción anormal de citoquinas, un aumento de la producción de metabolitos del ácido araquidónico, particularmente de leucotrieno B4, y un aumento de la formación de radicales libres en el tejido intestinal inflamado. El mecanismo de acción de la mesalazina no se ha dilucidado completamente, pero es probable que intervengan

mecanismos como la activación de la forma γ y de los receptores activadores de proliferación de peroxisomas (PPAR- γ) y la inhibición del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) de la mucosa intestinal. La mesalazina presenta efectos farmacológicos tanto *in vitro* como *in vivo* que inhiben la quimiotaxis leucocitaria, disminuyen las citocinas y la formación de leucotrienos y eliminan radicales libres. Actualmente se desconoce cuál de estos mecanismos, si es que alguno lo hace, tiene un papel predominante en la eficacia clínica de mesalazina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación)

Características generales del principio activo.

Liberación y disponibilidad local.

La actividad terapéutica de la mesalazina depende probablemente del contacto local del fármaco con el área inflamada de la mucosa intestinal.

Pentasa Gránulos de liberación prolongada se compone de microgránulos de mesalazina recubiertos de etilcelulosa. Tras la administración, los gránulos se desintegran en microgránulos recubiertos y llegan al duodeno en el periodo de 1 hora después de la administración oral, independientemente de la ingestión simultánea de alimentos. La mesalazina se libera de los microgránulos recubiertos de forma continua a través del tracto gastrointestinal en todas las condiciones del pH entéricas.

Absorción

Se estima que la biodisponibilidad de Pentasa tras la administración oral puede ser aproximadamente del 30%, en base a los datos de orina recogida en voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan 1-6 horas después de la administración. Un régimen de dosificación de mesalazina una vez al día (1 x 4 g/d) y una dosificación dos veces al día (2 x 2g/d) resulta en una exposición sistémica comparable (AUC) en 24 horas e indica una liberación continua de mesalazina de la formulación durante el período de tratamiento. El estado estacionario se alcanza tras un periodo de tratamiento de 5 días con la administración oral.

| | Dosis única | | Estado estacionario | | | |
|------------|--------------|----------------|---------------------|--------------|----------------|------|
| | Cmax (ng/mL) | AUC (h· ng/mL) | 0-24 | Cmax (ng/mL) | AUC (h· ng/mL) | 0-24 |
| Mesalazina | | | | | | |
| 2 g x 2 | 5103.51 | 36,456 | | 6803.70 | 57,519 | |
| 4 g x 1 | 8561.36 | 35,657 | | 9742.51 | 50,742 | |

Peso molecular de mesalazina: 153.13 g/mol; Ac-mesalazina: 195.17 g/mol.

El tránsito y la liberación de mesalazina por vía oral son independientes de la ingestión simultánea de alimentos, mientras que la exposición sistémica puede verse aumentada.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 50% para la mesalazina y de aproximadamente 80% para la acetilmesalazina.

Metabolismo

La mesalazina se metaboliza tanto pre-sistémicamente a través de la mucosa intestinal como sistémicamente en el hígado a N-acetilmesalazina (acetilmesalazina), principalmente por la N-acetiltransferasa-1 (NAT-1). Parte de la acetilación también se produce por la acción de las bacterias del colón. La acetilación parece ser independiente del fenotipo acetilador del paciente. El cociente metabólico de acetyl mesalazina frente a mesalazina en

plasma por vía oral varía de 3.5 a 1.3 después de dosis diarias de 500 mg x 3 y 2 g x 3, lo cual implica una acetilación dependiente de la dosis, que puede sufrir saturación.

Eliminación

Debido a la liberación continua de mesalazina en todo el tracto intestinal, la vida media de eliminación no se puede determinar después de la administración oral. Sin embargo, tan pronto como la formulación ya no esté presente en el tracto gastrointestinal, la eliminación seguirá la vida media plasmática de la mesalazina oral sin recubrimiento o intravenosa, que es de aproximadamente 40 minutos para la mesalazina y 70 minutos para la acetilmesalazina.

Características en los pacientes.

Los cambios fisiopatológicos como la diarrea y el aumento de la acidez intestinal, observados durante la enfermedad inflamatoria intestinal aguda solo tienen un impacto menor en la liberación de mesalazina en la mucosa intestinal tras la administración oral. En los pacientes con un tránsito acelerado se ha observado una excreción urinaria del 20-25% de la dosis diaria. De igual forma se ha observado un incremento de la excreción fecal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Sin requisitos especiales.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2024