

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PENTASA® 500 mg (Mesalazina)
Forma farmacéutica:	Tableta de liberación prolongada
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 3 ó 5 blísteres AL/PVC/OPA/AL con 10 tabletas de liberación prolongada cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., St-Prex, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., St-Prex, Suiza. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-11-119-A07
Fecha de Inscripción:	21 de julio de 2011
Composición:	Cada tableta de liberación prolongada contiene: Mesalazina 500,0 mg
Plazo de validez:	36 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 incluidos en el inciso "Composición en términos de ingredientes farmacéuticos activos y de excipientes que puedan ocasionar efectos indeseables".

Insuficiencia renal o hepática grave.

Precauciones:

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

aguda, como cólicos abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza intenso y/o ante los primeros signos y/o síntomas de reacciones cutáneas graves como erupción cutánea, lesiones en las mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

La mesalazina debe usarse con precaución en pacientes con la función hepática deteriorada. Los parámetros de la función hepática, como la ALT y la AST, deben monitorearse y evaluarse estrechamente antes y durante el tratamiento.

Deterioro de la función renal: no se recomienda el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia renal. La función renal debe monitorearse periódicamente (p.ej. mediante la determinación de creatinina sérica), especialmente al inicio del tratamiento. El estado urinario debe determinarse antes y durante el tratamiento (tira reactiva para el análisis de orina). Se debe sospechar de nefrotoxicidad inducida por la mesalazina en los pacientes que presenten un deterioro de la función renal durante el tratamiento. El tratamiento con mesalazina debe interrumpirse de inmediato si la función renal se deteriora.

Se han reportado 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 contienen hipoclorito de sodio (por ejemplo, en los inodoros limpiados con blanqueadores que contienen hipoclorito de sodio).

Los pacientes con enfermedades pulmonares, especialmente asma, deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento (ver inciso "Efectos indeseables").

Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral) en pacientes que reciben mesalazina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal idiopática, como cefalea intensa o recurrente, alteraciones visuales y tinnitus. Si se presenta hipertensión idiopática, se debe considerar la suspensión del tratamiento con mesalazina.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad cardíaca inducidas por mesalazina (mio- y pericarditis) en casos raros. Se han reportado discrasias sanguíneas graves en casos muy raros con el uso de 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 adversas.

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

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver acápite "Precauciones"

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en los ensayos clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos y erupción cutánea. Ocasionalmente pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad y fiebre inducida por fármacos y se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo la reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociadas a la administración de mesalazina (ver incisos "Precauciones y Advertencias especiales y precauciones de uso").

Frecuencia de reacciones adversas basada en estudios clínicos e informes de vigilancia postcomercialización:

Clasificación por Sistemas de Órganos	Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a <1/10)	Raras ($\geq 1 / 10,000$ 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	Cefalea	Mareos	Neuropatía periférica	Hipertensión intracraneal idiopática (ver incisos "Precauciones y Advertencias especiales y precauciones de uso").
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- glutamil transferasa y bilirrubina), hepatotoxicidad (incluida hepatitis*, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.	Erupción cutánea (incluyendo urticaria y erupción eritematosa)	Fotosensibilidad**	Alopecia reversible, dermatitis alérgica, eritema multiforme	Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), Necrólisis epidérmica tóxica (NET), Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Mialgia, artralgia, síndrome similar al lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico)	

Trastornos renales y urinarios***			Deterioro de la función renal (incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica*, síndrome nefrótico, insuficiencia renal)	Nefrolitiasis*** Alteración del color de la orina ***
Trastornos del aparato reproductor			Oligospermia (reversible)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.			Fiebre inducida por fármacos	

* 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.

*** Véanse los incisos "Precauciones y Advertencias especiales y precauciones de uso"). 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 del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Posología y modo de administración:

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
Enfermedad activa	Hasta 4 g una vez al día o en dosis divididas	Hasta 4 g diarios en dosis divididas
Mantenimiento	Hasta 4 g al día 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): La evidencia sobre la eficacia en niños (6-18 años) es limitada.		
Dosificación individual		
	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Enfermedad activa	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).	
Mantenimiento	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: las tabletas de liberación prolongada de 500 mg no deben masticarse ni triturarse. Para facilitar su ingestión, las tabletas pueden suspenderse en un poco de agua o jugo inmediatamente antes de ingerirlas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos conocidos, debe aumentar la frecuencia de monitoreo de la función renal (ver incisos "Precauciones y Advertencias especiales y precauciones de uso").

En pacientes que reciben azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, el tratamiento concomitante con mesalazina puede aumentar el riesgo de discrasias sanguíneas. 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 el monitoreo regular de los leucocitos y, si es necesario, ajustar la dosis de tiopurinas. En caso de sospecha o detección de tales efectos secundarios, el tratamiento debe suspenderse.

Existe la posibilidad de que la mesalazina reduzca el efecto anticoagulante de la warfarina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Se debe tener precaución al usar Pentasa durante el embarazo y la lactancia; este medicamento solo debe usarse cuando según la opinión del médico especialista el beneficio potencial supere al riesgo. La enfermedad subyacente (Enfermedad Inflamatoria Intestinal) puede, por sí misma, aumentar el riesgo de resultados adversos durante el embarazo.

Embarazo:

La mesalazina atraviesa la barrera placentaria, y su concentración en el plasma del cordón umbilical es menor que la concentración en el plasma materno. El metabolito acetil mesalazina se encuentra en concentraciones similares en el plasma del cordón umbilical y en el plasma materno.

Los estudios en animales con mesalazina administrada por vía oral no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el curso del embarazo, desarrollo embrionario/fetal, el parto y/o el desarrollo postnatal.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Pentasa en mujeres embarazadas. Los datos publicados sobre mesalazina en humanos son limitados y no muestran un aumento en la tasa global de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una mayor incidencia 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.

Se ha notificado un solo caso de insuficiencia renal en un recién nacido tras el uso prolongado de mesalazina en dosis altas (2-4 g por vía oral) durante el embarazo.

Lactancia:

La mesalazina se excreta en la leche materna. La concentración de mesalazina en la leche materna es menor que en el plasma materno, mientras que su metabolito, acetil mesalazina, se encuentra 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. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad como diarrea en lactantes que no pueden descartarse. Si el niño presenta diarrea, se debe descontinuar la lactancia.

Fertilidad: los datos de estudios en animales con mesalazina no muestran ningún 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 intravenosa única de mesalazina de 920 mg/kg en ratas o de dosis orales únicas de mesalazina de hasta 5 g/kg en cerdos no fueron letales.

Experiencia en humanos: la experiencia clínica con sobredosis de Pentasa es limitada y no indica toxicidad renal ni hepática.

Teniendo en cuenta que Pentasa es un aminosalicilato, pueden presentarse síntomas de toxicidad por salicilatos. Los síntomas de sobredosificación por 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 soporte. El tratamiento hospitalario incluye monitoreo constante de la función renal.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A07EC02. A: Tracto alimentario y metabolismo, A07: Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/ antiinfecciosos intestinales, A07E: Agentes antiinflamatorios intestinales, A07EC: Acido aminosalicílico y agentes similares.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos: la mesalazina es el componente activo de la sulfasalazina utilizada en el tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Se considera que el valor terapéutico de la mesalazina tras la administración oral y rectal se debe principalmente a un efecto local sobre la mucosa intestinal inflamada, más que a un efecto sistémico. La información disponible indica 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 los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se presenta un aumento de la

migración leucocitaria, producción anormal de citocinas, 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 aún no se ha dilucidado por completo, 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) en la mucosa intestinal. La mesalazina presenta efectos farmacológicos tanto *in vitro* como *in vivo* que inhiben la quimiotaxis leucocitaria, disminuyen la producción de citocinas y 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 Tabletas de liberación prolongada se compone de microgránulos de mesalazina recubiertos de etilcelulosa. Tras la administración, las tabletas 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 continuamente desde los microgránulos recubiertos a lo largo del tracto gastrointestinal en todas las condiciones del pH intestinal.

Absorción: con base en los datos de la orina recuperada en voluntarios sanos, se estima que la biodisponibilidad de Pentasa tras la administración oral es de aproximadamente el 30%. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan entre 1 y 6 horas después de la administración. Las pautas de dosificación de una vez al día (4 g x 1) o dos veces al día (2 g x 2) proporcionan una exposición sistémica (AUC) comparable durante 24 horas e indican una liberación continua de mesalazina de la formulación durante el tratamiento. Con la administración oral, el estado estacionario se alcanza después de cinco días de tratamiento.

Dosis única			Estado estacionario	
	Cmax (ng/mL)	AUC 0-24 (h ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC 0-24 (h ng/mL)
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 tiempo de tránsito y la liberación de mesalazina después de la administración por vía oral son independientes de la ingestión concomitante 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 colon. La acetilación parece ser independiente del fenotipo de acetilación del paciente. El cociente metabólico de acetil mesalazina frente a

mesalazina en plasma después de la administración por vía oral de dosis diarias de 500 mg x 3 y 2 g x 3 oscila entre 3.5 y 1.3. Esto sugiere una acetilación dosis-dependiente que puede sufrir saturación.

Eliminación: debido a la liberación continua de mesalazina a lo largo del tracto intestinal, no se puede determinar la vida media de eliminación tras 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 sin recubrimiento administrada por vía oral o intravenosa, que es de aproximadamente 40 minutos para la mesalazina y 70 minutos para la acetilmesalazina.

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

La eliminación del medicamento no utilizado o de los materiales de desecho debe realizarse de acuerdo con la normativa local.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo de 2026.