

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de colitis ulcerativa leve a moderada y enfermedad de Crohn.

### Contraindicaciones:

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

Malfuncionamiento severo hepático o renal.

### Precauciones:

La mayoría de los pacientes que son intolerantes o hipersensibles a la sulfasalazina son capaces de tomar PENTASA sin riesgo de reacciones similares. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se trata a pacientes alérgicos a la sulfasalazina (riesgo de alergia a salicilatos). En caso de reacciones de intolerancia aguda, como cólicos abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza severo y salpullido, la terapia se debe discontinuar inmediatamente.

Se recomienda precaución en pacientes con malfuncionamiento hepático. Se deben evaluar los parámetros de función hepática como ALT o AST antes y durante el tratamiento, a discreción del médico que aplique el tratamiento.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

No se recomienda el uso del fármaco en pacientes con mal función renal. Se debe monitorear regularmente la función renal (como la creatinina sérica), esencialmente durante la fase inicial del tratamiento. El estatus urinario (tiras reactivas) se debe determinar antes y durante el tratamiento a discreción del médico que está manejando el tratamiento. Se debe sospechar de nefrotoxicidad inducida por mesalazina en pacientes que desarrollen disfunción renal durante el tratamiento. El uso concurrente de agentes nefrotóxicos conocidos debe incrementar la frecuencia del monitoreo de la función renal.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deben ser monitoreados cuidadosamente en el curso del tratamiento.

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad cardiaca (Mio y pericarditis). Muy raramente se han reportado discrasias sanguíneas serias con mesalazina. Se recomienda la realización de análisis de sangre con recuentos diferenciales antes y durante el tratamiento, a discreción del médico tratante. El tratamiento concomitante con mesalazina podría incrementar el riesgo de una discrasia sanguínea en pacientes que estén recibiendo azatioprina ó 6-mercaptopurina. En caso de sospecha o evidencia de estas reacciones adversas, el tratamiento deberá ser discontinuado.

Como guía, se recomienda un seguimiento por 14 días después de comenzar con el tratamiento, luego dos o tres análisis en intervalos de 4 semanas. Si los hallazgos son normales, los análisis de seguimiento se deben llevar a cabo cada tres meses. Si se presentan síntomas adicionales, estos análisis se deben llevar a cabo inmediatamente

**Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas más frecuentes vistas en los estudios clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza y salpullido.

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosa.

Frecuencia de efectos adversos, con base en estudios clínicos y reportes de vigilancia de post comercialización.

<b>MeDRA</b> <b>Sistema de Órganos</b>	<b>Común</b> <b>(≥ 1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Raro</b> <b>(≥ 1/10,000 a &lt;1/1,000)</b>	<b>Muy raro</b> <b>(&lt;1/10,000)</b>
Desórdenes del sistema linfático y hematológico			Alteraciones hematológicas como:  Anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia leucopenia (incluyendo granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia, y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica).

<b>MeDRA</b> <b>Sistema de Órganos</b>	<b>Común</b> <b>(≥ 1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Raro</b> <b>(≥ 1/10,000 a &lt;1/1,000)</b>	<b>Muy raro</b> <b>(&lt;1/10,000)</b>
Desórdenes del sistema inmunitario			Reacción de hipersensibilidad incluyendo exantema alérgico, reacción anafiláctica, Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés), Fiebre medicamentosa.
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareos	Neuropatía periférica
Desórdenes cardíacos		Mio-* y pericarditis*	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales			Alveolitis alérgica, reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluyendo disnea, tos, broncospasmos), eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltrados pulmonares, neumonitis.
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencias.	Incremento de la amilasa, pancreatitis*	Pancolitis.
Desórdenes hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas parámetros de colestasis y de la bilirrubina, hepatotoxicidad (incluyendo hepatitis*, hepatitis colestásica cirrosis, insuficiencia hepática)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Salpullido (incluyendo urticaria, Salpullido eritematoso)		Alopecia reversible
Desórdenes músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseo			Mialgia, artralgia, reacciones tipo lupus eritematoso.

<b>MeDRA</b> <b>Sistema de Órganos</b>	<b>Común</b> (≥ 1/100 a <1/10)	<b>Raro</b> (≥ 1/10,000 a <1/1,000)	<b>Muy raro</b> (<1/10,000)
Desórdenes renales y urinarios			Insuficiencia renal (incluyendo nefritis intersticial* aguda y crónica, síndrome nefrótico), modificación de la coloración de la orina
Desórdenes del sistema reproductivo			Oligospermia (reversible)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Sólo con la forma rectal: Malestar anal e irritación en el lugar de aplicación, prurito, tenesmo.		

(\*) El mecanismo de la mio- y pericarditis, pancreatitis, nefritis y hepatitis inducidas por mesalazina es desconocido, pero puede tener un origen alérgico.

Es importante notar que varios de estos desórdenes pueden ser atribuidos a la enfermedad inflamatoria intestinal por sí misma.

#### **Posología y método de administración:**

Colitis ulcerativa

Tratamiento de la enfermedad activa:

Adultos: Dosis individual, hasta 4 g diariamente o en dosis divididas.

Tratamiento de mantenimiento:

Adultos: Dosis individual. Dosis recomendada, 2 g de mesalazina una vez al día. También se pueden tomar en dosis individuales.

Enfermedad de Crohn

Tratamiento de la enfermedad activa:

Adultos: Dosis individual, hasta 4 g diariamente en dosis divididas.

Tratamiento de mantenimiento:

Adultos: Dosis individual, hasta 4 g diariamente en dosis divididas.

Población pediátrica:

Solo existe documentación limitada para el efecto en niños (edad 6 – 18 años).

Colitis ulcerativa

Tratamiento de la enfermedad activa:

Niños de 6 años y mayores: A ser determinada individualmente, comenzando con 30 – 50 mg/Kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/Kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder 4 g/día (dosis máxima en adultos).

Tratamiento de mantenimiento:

Niños de 6 años y mayores: A ser determinada individualmente, comenzando con 15 – 30 mg/Kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder 2 g / día (dosis recomendada para adultos).

Se recomienda generalmente que se administre la mitad de la dosis en adultos para niños con peso corporal de hasta 40 Kg; y la dosis normal en adultos a aquellos por arriba de los 40 Kg.

Enfermedad de Crohn

Tratamiento de la enfermedad activa:

Niños de 6 años y mayores: A ser determinada individualmente, comenzando con 30 – 50 mg/Kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/Kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder 4 g/día (dosis máxima en adultos).

Tratamiento de mantenimiento:

Niños de 6 años y mayores: A ser determinada individualmente, comenzando con 15 – 30 mg/Kg/día en dosis individuales. La dosis total no debe exceder 4 g/día (dosis recomendada para adultos).

Se recomienda generalmente que se administre la mitad de la dosis en adultos para niños con peso corporal de hasta 40 Kg; y la dosis normal en adultos a aquellos por arriba de los 40 Kg.

Método de administración

PENTASA gránulos no deben masticarse. El contenido del sobre debe vaciarse en la lengua y enjuagarse con algo de agua o jugo.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

En varios estudios sobre el tratamiento combinado con PENTASA y azatioprina ó 6-mercaptopurina o tioguanina se ha observado una mayor frecuencia de efectos mielosupresores y parece que existe una interacción; sin embargo, el mecanismo detrás de esta interacción no ha sido esclarecido completamente. Se recomienda el monitoreo regular de los glóbulos blancos y el ajuste acorde del régimen posológico de tiopurinas.

Existe una débil evidencia de que la mesalazina puede disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

PENTASA debe ser utilizada con precaución durante el embarazo y la lactancia y sólo si la evaluación médica indica que el beneficio potencial supera los riesgos posibles. La propia condición subyacente (Enfermedad intestinal inflamatoria/ EII) puede aumentar los riesgos para el resultado del embarazo.

Embarazo

Se sabe que la mesalazina cruza la barrera placentaria y su concentración sérica en el cordón umbilical es un décimo de la concentración en el plasma materno. El metabolito acetil-mesalazina se halla en la misma concentración en el cordón umbilical y en el plasma materno. Los estudios con mesalazina oral en animales no indican efectos dañinos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto ni el desarrollo postnatal. Varios estudios observacionales no han revelado evidencia de fertilidad o daño al feto debido a la mesalazina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Se han reportado casos de desórdenes hematológicos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) en recién nacidos de madres que estaban siendo tratadas con PENTASA.

En un solo caso después del uso a largo plazo de una dosis alta de mesalazina (2-4 g, oralmente) durante el embarazo, se reportó falla renal en un neonato.

#### Lactancia

La mesalazina se excreta por la leche materna. La concentración de mesalazina en ésta es menor que en la sangre materna, mientras que su metabolito, la acetil-mesalazina, aparece en concentraciones similares o incrementadas. La experiencia sobre el uso de mesalazina por vía oral en mujeres en período de lactancia es limitada. No se han llevado a cabo estudios controlados con PENTASA durante la lactancia. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad del tipo diarrea en los lactantes. Si el infante desarrolla diarrea, se debe discontinuar la lactancia.

#### Fertilidad

Los datos en animales sobre mesalazina no muestran efectos en la fertilidad en machos y hembras.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Es improbable que el tratamiento con PENTASA afecte la capacidad de conducir y/o usar maquinaria.

#### **Sobredosis:**

Experiencia aguda en animales:

Dosis individuales por vía oral de hasta 5 g / kg en cerdos o dosis individuales intravenosas de 920 mg / kg en ratas no han sido letales.

Experiencia en humanos:

Existe experiencia clínica limitada respecto de la sobredosificación de PENTASA, la cual no indica toxicidad renal ni hepática. Pero debido a que PENTASA es un amino salicilato, pueden ocurrir síntomas de toxicidad a los salicilato.

Los síntomas de sobredosificación con salicilatos son bien descritos en la literatura.

Ha habido reportes de pacientes recibiendo dosis de 8 gramos al día durante 1 mes sin experimentar eventos adversos.

No existe un antídoto específico y el tratamiento será sintomático y de soporte. El manejo de la sobredosis es tratamiento de soporte y sintomático en un hospital incluyendo monitoreo estrecho de la función renal.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales: (A07 EC02).

Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos: Se ha establecido que la mesalazina es el componente activo de la sulfasalazina, la cual es utilizada para el tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Sobre la base de los resultados clínicos, el valor terapéutico de la mesalazina luego de su administración tanto oral como rectal parece deberse a un efecto local sobre el tejido intestinal inflamado más que a un efecto sistémico. Hay información que sugiere que la severidad de la inflamación colónica en pacientes con colitis ulcerativa tratados con mesalazina es inversamente correlacionada con las concentraciones de mesalazina en la mucosa.

En el tejido intestinal inflamado de los pacientes con EII (EII, enfermedad inflamatoria intestinal o IBD, por “inflammatory bowel disease”) se presenta migración leucocitaria incrementada, producción anormal de citoquinas, producción incrementada de metabolitos del ácido araquidónico, particularmente de leucotrieno B4 y formación incrementada de radicales libres. El mecanismo de acción de mesalazina no se entiende completamente, aunque se han aplicado mecanismos tales como la activación de la forma- $\gamma$  del proliferador peroxisoma-receptores activados (PPAR- $\gamma$ , por sus siglas en inglés) e inhibición del factor nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B) en la mucosa intestinal. La mesalazina tiene efectos farmacológicos in-vitro e in-vivo que inhiben la quimiotaxis leucocitaria, disminuyen la producción de citoquinas, leucotrienos y radicales libres. Actualmente se desconoce cuál de estos mecanismos juega un rol predominante en la eficacia clínica de la mesalazina, si es que alguno lo hace.

El riesgo de cáncer colorrectal (CRC) se incrementa ligeramente en la colitis ulcerativa. Los efectos observados de mesalazina en modelos experimentales y biopsias de pacientes dan soporte al papel de mesalazina en la prevención de CRC asociado con colitis, sin efecto de regulación descendente (“downregulation”) de ambas vías de señalización dependiente de inflamación y no dependiente de inflamación involucradas en el desarrollo de CRC asociada con colitis.

Sin embargo, los datos del metaanálisis, incluyendo poblaciones de referencia y no de referencia, proporcionan inconsistencias de información clínica con respecto a los beneficios de mesalazina en el riesgo carcinogénico asociado con colitis ulcerativa.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Características generales del principio activo

Liberación y disponibilidad local:

La acción terapéutica de la mesalazina probablemente depende más que nada del contacto local de la droga con el área afectada de la mucosa intestinal.

PENTASA gránulos consisten en microgránulos de mesalazina recubiertos de etilcelulosa. La mesalazina es continuamente liberada desde los microgránulos individuales a lo largo del tracto gastrointestinal, bajo cualquier condición de pH entérico.

Absorción:

La biodisponibilidad de Pentasa tras la administración oral puede estimarse en aprox. 30%, con base en los datos de la orina recuperada en voluntarios sanos. Las concentraciones máximas en plasma se observan de 1-6 horas después de la dosis. Un régimen de dosificación una vez al día de mesalazina (1 x 4 g / d) y una dosificación dos veces al día (2 x 2 g / d) resulta en una exposición sistémica comparable (AUC) de más de 24 horas e indican una liberación continua de mesalazina a partir de la formulación durante el período de tratamiento. Se alcanza el estado estacionario después de un periodo de tratamiento de 5 días seguido de la administración oral.

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

Dosis única		Estado Estacionario		
Cmax (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC (h·ng/mL)	0-24

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

El tránsito y la liberación de la mesalazina luego de la administración oral son independientes de la ingesta simultánea de alimentos, mientras que la absorción sistémica se reduce.

Distribución:

La unión a proteínas para la mesalazina es de aproximadamente 50% y para la acetil-mesalazina, es de alrededor del 80%.

Metabolismo:

La mesalazina es metabolizada pre-sistémicamente por la mucosa intestinal y sistémicamente en el hígado a N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina) principalmente por NAT-1. También ocurre algo de acetilación a través de la acción de bacterias colónicas. La acetilación parece ser independiente del fenotipo acetilador del paciente.

El tasa metabólica de acetil-mesalazina a mesalazina en plasma después de la administración oral varía entre 3.5 a 1.3 después de las dosis diarias de 500mgx3 y 2 gx3, respectivamente, lo que implica una acetilación dosis-dependiente la cual puede estar sujeta a la saturación.

Eliminación:

Debido a la liberación continua de mesalazina a partir de PENTASA a lo largo del tracto gastrointestinal, la vida media de eliminación no puede ser determinada luego de la administración oral. Sin embargo, una vez que la formulación no está presente en el tracto gastrointestinal, la eliminación seguirá la vida media plasmática de la mesalazina sin recubrimiento administrada por vía oral o iv, la cual es de aproximadamente 40 minutos y para la acetil-mesalazina de aproximadamente 70 minutos.

Características de los pacientes

La liberación de mesalazina a la mucosa intestinal luego de la administración oral sólo se afecta ligeramente por cambios fisiopatológicos tales como diarrea y acidez intestinal incrementada, los cuales se observan durante la enfermedad inflamatoria intestinal activa. En pacientes con tránsito intestinal acelerado se ha observado una reducción de la absorción sistémica de un 20-25% de la dosis diaria. Del mismo modo, se ha observado un incremento correspondiente en la excreción fecal.

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

Sin requisitos especiales.

Cualquier producto sin usar o desecho puede descartarse de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de junio de 2016.

