

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, 5 ó 10 blísteres de AL/PVC/OPA/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., Saint-Prex, Suiza.
Fabricante, país:	FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., Saint-Prex, Suiza.
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 enumerados en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática o renal severa.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La mayoría de los pacientes que muestran hipersensibilidad a la sulfasalazina pueden usar mesalazina sin riesgo de simular reacciones. Sin embargo, se recomienda que estos pacientes sean tratados con precaución (riesgo de alergia a los salicilatos). Si se producen reacciones de hipersensibilidad aguda, como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza intenso o erupción cutánea, se debe suspender el tratamiento.

La mesalazina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Los parámetros de la función hepática para ALT y AST deben ser monitoreados y evaluados de cerca antes y durante el tratamiento. El medicamento no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. La función renal debe controlarse a intervalos regulares (por ejemplo, al medir la creatinina sérica), especialmente al inicio del tratamiento. El estado de la orina (tiras reactivas para análisis de

orina) debe revisarse antes y durante el tratamiento. La nefrotoxicidad inducida por mesalazina debe sospecharse en el desarrollo de insuficiencia renal durante el tratamiento.

Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, incluidos cálculos con un contenido de mesalazina del 100%. Por tanto, se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, especialmente asma, deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento (sección 4.8).

Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por mesalazina (mio y pericarditis) se han notificado en raras ocasiones. Se han comunicado discrasias sanguíneas severas muy raramente con mesalazina. Los análisis de sangre para los recuentos sanguíneos diferenciados deben realizarse antes y durante el tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse si se han producido casos sospechosos o si se han demostrado casos de reacciones adversas.

Como guía, se recomiendan pruebas de seguimiento 14 días después del inicio del tratamiento y luego otras dos o tres pruebas a intervalos de cuatro semanas. Si los hallazgos son normales, se deben realizar pruebas de seguimiento cada tres meses. Si se presentan síntomas adicionales, tales pruebas deben realizarse de inmediato.

Efectos indeseables:

Los efectos secundarios más comunes que se observan en los estudios clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos y erupción cutánea. En ocasiones se observan reacciones de hipersensibilidad y fiebre inducida por fármacos. Frecuencia de reacciones adversas basada en estudios clínicos e informes de vigilancia posteriores a la comercialización:

Sistema de Clasificación de órgano	Común (≥1 / 100 a <1/10)	Raro (≥1 / 10,000 para <1/1000)	Muy raro (<1/10 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.			Número modificado de células sanguíneas (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.	
Enfermedades neurológicas	Dolor de Cabeza	Mareo	Neuropatía periférica	
Enfermedades del corazón		Myo- * y pericarditis *		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			Reacciones alérgicas y fibróticas de los pulmones (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis alérgica) Eosinofilia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Infiltración pulmonar Neumonitis	
Enfermedades Gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal Náusea Vómitos Flatulencia	Nivel de amilasa elevado Pancreatitis aguda *	Proctitis	
Enfermedades del hígado y trastornos hepatobiliares			Aumento de los niveles de transaminasas Aumento de los niveles de parámetros de colestasis (p. Ej., Fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa y bilirrubina) Hepatotoxicidad (incluida la hepatitis *, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Erupción (incluyendo urticaria y	Fotosensibilidad**	Alopecia reversible Dermatitis alérgica eritema multiforme	

	erupción eritematosa)			
Músculo, tejido conjuntivo y trastornos esqueléticos.			Mialgia Artralgia Síndrome similar al lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico)	
Trastornos renales y patológicos. tracto urinario			Deterioro de la función renal (incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica *, síndrome nefrótico, insuficiencia renal) Orina decolorada	<i>Cálculos renales ***</i>
Trastornos del tracto genital y enfermedades de los senos			oligospermia (Reversible)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.			Fiebre Medicamentosa	

(*) Se desconoce el mecanismo de mio y pericarditis, pancreatitis, nefritis y hepatitis inducidas por mesalazina, pero puede ser de origen alérgico.

(**) Fotosensibilidad: se informan reacciones más graves en pacientes con condiciones de la piel preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.

*** Consulte la sección 4.4 para más información.

Es importante tener en cuenta que varios de estos trastornos también pueden atribuirse a la propia enfermedad inflamatoria intestinal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación del medicamento es importante. Permite monitorear continuamente la relación entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Se recomienda a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa.

Posología y modo de administración:

Dosificación

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

Adultos

Dosis 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 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): Hay datos limitados de eficacia en niños (6-18 años). Dosificación individual.		
	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Enfermedad Activa	A partir de 30-50 mg / kg de peso corporal al día, en dosis divididas. La dosis máxima es de 75 mg / kg de peso corporal al día, en dosis divididas. 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, dividido en varias dosis. La dosis total no debe exceder la dosis recomendada para adultos.	
En general, se recomienda una dosis de medio adulto para niños con un peso corporal de hasta 40 kg y una dosis normal de adulto para niños con un peso corporal de más de 40 kg.		

Método de Administración

Las tabletas de liberación prolongada de 500 mg pueden dividirse, pero no deben masticarse. Para facilitar la ingesta de medicamentos, las tabletas de liberación prolongada se pueden suspender con agua o jugo inmediatamente antes de la ingestión.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Cuando se coadministra con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos, la función renal debe controlarse con frecuencia (ver sección 4.4) En pacientes que reciben azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, el tratamiento concomitante con mesalazina puede aumentar el riesgo de discrasias sanguíneas. La terapia de combinación con Pentasa y azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina ha demostrado en varios estudios una mayor incidencia de efectos mielosupresores y parece existir una interacción. Sin embargo, el mecanismo de interacción no ha sido completamente aclarado. Se recomienda un control regular de los glóbulos blancos y la dosis de tiopurinas debe ajustarse si es necesario. En caso de sospechas o casos comprobados de tales reacciones adversas, el tratamiento debe interrumpirse. Existe alguna posibilidad de que la mesalazina pueda reducir el efecto anticoagulante de la warfarina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Se debe tener precaución durante el uso durante el embarazo y la lactancia, y el medicamento solo debe usarse en consulta con un médico después de una cuidadosa consideración de los pros y los contras. La enfermedad subyacente (enfermedad inflamatoria intestinal) puede en sí misma aumentar el riesgo de resultados no deseados del embarazo.

Embarazo

La mesalazina atraviesa la barrera placentaria y la concentración en el plasma del cordón umbilical es menor que la concentración plasmática materna. El metabolito acetilmesalazina se encuentra en concentraciones similares de plasma de cordón de inhalación y plasma materno.

Los estudios orales en animales con mesalazina no indican efectos dañinos directos o indirectos en el curso del embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo postnatal.

No hay estudios adecuados y bien controlados con Pentasa en mujeres embarazadas. Los datos de publicación limitados sobre la mesalazina no muestran un aumento en la incidencia general de malformaciones congénitas. Algunos informes informáticos aumentan la incidencia de nacimiento prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer. Sin embargo, estos brotes de eventos adversos también pueden estar asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal activa.

Se han notificado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia) en neonatos cuyas madres han sido tratadas con Pentasa. Se ha informado un caso único de insuficiencia renal en un recién nacido después del uso prolongado de mesalazina en dosis altas (2 a 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 más baja que en el plasma de la madre, mientras que la concentración del metabolito acetilmesalazina ocurre en la misma concentración o más alta. La experiencia con el uso de mesalazina en mujeres que están lactando es limitada. No se han realizado estudios controlados con Pentasa durante la lactancia. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, como diarrea en lactantes, que no pueden excluirse. Si el niño tiene diarrea, debe interrumpirse 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 se espera que el medicamento afecte la capacidad para conducir u operar maquinaria.

Sobredosis:

Experiencia en animales:

Las dosis únicas de mesalazina oral de hasta 5 g / kg en cerdos o la inyección intravenosa única de 920 mg / kg de mesalazina en ratas no fueron letales.

Experiencia en humanos:

La experiencia clínica con sobredosis de Pentasa es limitada y esto no indica toxicidad renal ni hepática. Como Pentasa es un aminosalicilato, pueden aparecer síntomas de toxicidad por salicilato. Los síntomas de sobredosis de salicilato están bien descritos en la literatura e incluyen desequilibrio ácido / base, hiperventilación, edema pulmonar, vómitos, deshidratación e hipoglucemia. Hay informes en los que los pacientes han tomado dosis diarias de 8 g durante un mes sin eventos indeseables.

Tratamiento:

No hay un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, la función renal del paciente debe controlar la precaución y el paciente debe ser tratado con un tratamiento hospitalario sintomático y de apoyo.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: A07E C02

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos.

La mesalazina es el principio activo de la sulfasalazina utilizada en el tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Se cree que el valor terapéutico de la mesalazina después de la administración oral y rectal se debe a los efectos locales en la mucosa intestinal inflamatoria más que a un efecto sistémico. La información disponible indica una correlación inversa entre la gravedad de la inflamación en el colon en pacientes con colitis ulcerativa tratados con mesalazina y la concentración de la mucosa en la mucosa. Radicales en el tejido inflamatorio intestinal. El mecanismo de acción de la mesalazina no se ha dilucidado completamente, pero probablemente están implicados mecanismos como la activación de la forma γ y del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR- γ) y la inhibición del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) en la mucosa intestinal. La mesalazina tiene efectos farmacológicos in vitro e in vivo que inhiben la quimiotaxis de los leucocitos y reducen la producción de citoquinas, leucotrienos y radicales libres. No se sabe cuál de estos mecanismos, en su caso, desempeña un papel dominante en la eficacia clínica de la mesalazina.

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

La actividad terapéutica de la mesalazina dependerá muy probablemente del contacto directo del fármaco con el área inflamatoria de la mucosa intestinal. Las tabletas de liberación prolongada de Pentasa consisten en microgránulos de mesalazina cubiertos con etilcelulosa. Después de la administración, la tableta de liberación prolongada se disuelve en microgránulos drenados y llega al duodeno dentro de una hora después de la ingestión, independientemente de la ingesta de alimentos. La mesalazina se libera continuamente de los microgránulos recubiertos a través del tracto gastrointestinal en todas las relaciones de pH en el intestino.

Absorción

Según la cantidad recuperada en la orina en voluntarios sanos, la biodisponibilidad después de la administración oral se estima en aprox. 30%. La concentración plasmática máxima se observa 1-6 horas después de la administración. Los regímenes de dosificación de una vez al día (4 g x 1) o dos veces al día (2 g x 2) proporcionan una exposición sistémica comparable (AUC) durante 24 horas e indican la liberación continua de mesalazina de la formulación durante el período de tratamiento. Tras la administración oral, el estado de equilibrio se alcanza después de cinco días de tratamiento.

	Dosis individual		Estado estacionario	
	C _{máx} (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)	C _{máx} (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)
Mesalazina				
2 g DIB	5103.51	36,456	6803.70	57,519
4 g OD	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 paso y la liberación de mesalazina después de la administración oral son independientes de la ingesta de alimentos concomitante, mientras que la exposición sistémica puede aumentar.

Distribución

La unión a proteínas en plasma es de aprox. 50% para mesalazina y aprox. 80% para acetil

mesalazina.

Metabolismo

La mesalazina se metaboliza tanto presistémicamente en la mucosa intestinal como sistémicamente en el hígado a N-acetil mesalazina (acetil mesalazina), principalmente por N-acetiltransferasa 1 (NAT-1). La acetilación es también en cierta medida a través de bacterias intestinales. La acetilación parece ser independiente del fenotipo de acetilación del paciente. La relación de acetil mesalazina a mesalazina en plasma después de la administración oral diaria de 500 mg x 3 y 2 g x 3, respectivamente, es de 3.5 a 1.3. Esto sugiere una acetilación dependiente de la dosis que puede estar saturada.

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 se encuentre en el tracto gastrointestinal, la eliminación seguirá la vida media en el plasma de la mesalazina no tratada por vía oral o intravenosa, que es aproximadamente el 30%. 40 minutos para la mesalazina y aprox. 70 minutos para la acetilmesalazina.

Características del paciente

Los cambios fisiopatológicos observados en la enfermedad inflamatoria intestinal activa, como la diarrea y la acidez intestinal, solo tienen efectos menores en el suministro de mesalazina a la mucosa intestinal después de la administración oral. Se ha observado una excreción de orina del 20-25% de la dosis diaria en pacientes con aumento del pasaje intestinal. Del mismo modo, se ha observado un aumento similar en la excreción fecal.

Datos preclínicos de seguridad.

Se observan efectos nefrotóxicos en todas las especies analizadas. En ratas y monos, los niveles plasmáticos a nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) fueron de 2,7 a 6 veces más altos que en humanos a la dosis terapéutica recomendada. No se ha observado una toxicidad significativa para el tracto gastrointestinal, el hígado o los animales con hematopoyesis.

Los sistemas de prueba in vitro y los estudios in vivo no han mostrado efectos mutagénicos o clastogénicos. Los estudios de carcinogénesis en ratones y ratas no mostraron un aumento relacionado con la sustancia en la incidencia de tumores. Los estudios orales en animales con mesalazina no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, el curso del embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

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

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2020.