

## 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., St-Prex, Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., St-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:**

Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

### **Contraindicaciones:**

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

Insuficiencia hepática o renal severa.

### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

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 convulsiones, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza severo o erupción, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

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

El medicamento no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. La función renal debe controlarse regularmente (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 estrictamente durante el tratamiento (ver sección de Efectos secundarios).

Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por mesalazina (mio y pericarditis) se han notificado en raras ocasiones.

Muy raramente se han comunicado discrasias sanguíneas graves con mesalazina. Los análisis de sangre para los recuentos sanguíneos diferenciados deben realizarse antes y durante el tratamiento. El tratamiento debe suspenderse por sospecha o evidencia de tales reacciones adversas.

Como guía, las pruebas de seguimiento se recomiendan 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 observados 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 medicamentosa.

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 erupción eritematosa)	Fotosensibilidad**	Alopecia reversible Dermatitis alérgica eritema multiforme	
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	Cálculos renales ***
Trastornos del tracto genital y enfermedades de los senos			oligospermia (Reversible)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.			Fiebre Medicamentosa	

\* El mecanismo para estos efectos secundarios no se conoce, pero puede ser de naturaleza alérgica.

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

\*\*\* Consulte la sección 4.4 para más información.

Varios de estos efectos secundarios también pueden ser parte de la 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.

Dosificación individual		
	<b>Colitis ulcerativa</b>	<b>Enfermedad de Crohn</b>
Enfermedad Activa	Hasta 4 g una vez al día o en dosis divididas	Hasta 4 g diarios en dosis divididas
Mantenimiento	Hasta 4 g diarios 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 ( $\geq 6$ años): hay datos limitados de eficacia en niños (6-18 años).		
Dosificación individual.		
	<b>Colitis ulcerativa</b>	<b>Enfermedad de Crohn</b>
Enfermedad Activa	Comenzar con 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, dividida en varias dosis.  La dosis total no debe exceder los 4 g diarios (dosis máxima para adultos).	
Mantenimiento	Comenzar con 15-30 mg / kg de peso corporal al día, en dosis divididas.  La dosis total no debe exceder la dosis recomendada para adultos.	
En general, se recomienda la mitad de la dosis para adultos para niños con un peso corporal de hasta 40 kg y una dosis normal para adultos para niños con un peso corporal de más de 40 kg.		

Método de administración:

Uso oral

Los gránulos de liberación prolongada no deben ser masticados.

Los gránulos de liberación prolongada deben vaciarse en la lengua y tragarse con agua o jugo.

**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 de Advertencias y Precauciones).

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 se entiende completamente. Se recomienda un control regular de los glóbulos blancos y la dosis de tiopurinas debe ajustarse si es necesario. En caso de casos sospechosos o probados 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 en 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) en sí misma puede 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 en el plasma materno. El metabolito acetilmesalazina se encuentra en concentraciones similares en el plasma del cordón umbilical y en el plasma materno.

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

No hay estudios adecuados y bien controlados con Pentasa en mujeres embarazadas. Los datos humanos publicados limitados sobre la mesalazina no muestran un aumento en la incidencia general de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una mayor incidencia de nacimiento prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer. Sin embargo, estos resultados no deseados del embarazo también pueden asociarse 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 notificó un caso único de insuficiencia renal en un recién nacido después de un 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 es igual o mayor que la concentración. La experiencia con el uso de mesalazina en mujeres que amamantan 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 estudios en animales con mesalazina no muestran efectos 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 con animales: las dosis orales únicas de mesalazina de hasta 5 g / kg en cerdos o la inyección intravenosa única de 920 mg / kg de mesalazina en ratas no fueron letales.

Experiencia con humanos: hay una experiencia clínica limitada con la sobredosis de Pentasa, y esto no indica ninguna toxicidad renal o 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 no deseados.

Tratamiento:

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

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A07 EC02).

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 inflamada más que a un efecto sistémico. La información disponible indica una correlación inversa entre la gravedad de la inflamación del colon en pacientes con colitis ulcerativa tratados con mesalazina y la concentración de mesalazina en la mucosa. En todos los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, aumenta la migración de leucocitos, la producción anormal de citoquinas, aumenta la producción de metabolitos del ácido araquidónico (especialmente leucotrieno B4) y aumenta la formación de radicales libres 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  $\gamma$  y del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR- $\gamma$ ) y la inhibición del factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ 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, si los hay, desempeña un papel dominante en la eficacia clínica de la mesalazina.

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

Distribución y disponibilidad local.

La actividad terapéutica de la mesalazina dependerá muy probablemente del contacto directo del fármaco con el área inflamada de la mucosa intestinal.

Los gránulos de liberación prolongada de Pentasa consisten en microgránulos de mesalazina recubiertos con etilcelulosa. Después de la ingestión, los microgránulos alcanzan el duodeno dentro de una hora, independientemente de la ingesta de alimentos. La mesalazina se libera continuamente de los microgránulos recubiertos a lo largo del tracto gastrointestinal en todas las relaciones de pH en el intestino.

#### Absorción

Según la cantidad recuperada en 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 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 la liberación continua de mesalazina de la formulación durante el período de tratamiento.

Para la administración oral, el estado de equilibrio se alcanza después de cinco días de tratamiento.

Dosis única	Estado Estacionario			
	Cmax (ng / ml)	AUC 0-24 (t · ng / ml)	Cmax (ng / ml)	AUC 0-24 (t · ng / ml)
Mesalazina				
2g x 2	5103.51	36 456	6803.70	57 519
4 g x1	8561.36	35 657	9742.51	50 742

El peso molecular de la mesalazina es de 153.13 g / mol y el peso molecular de la acetil mesalazina es de 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 pre-sistémicamente en la mucosa intestinal como sistémicamente en el hígado a N-acetil mesalazina (acetil mesalazina), principalmente por N-acetiltransferasa 1 (NAT-1). La acetilación también se produce 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, varía de 3.5 a 1.3. Esto sugiere una acetilación dependiente de la dosis que puede saturarse.

#### 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 a la vida media en plasma para la mesalazina no tratada por vía oral o intravenosa,

que es aproximadamente el 30%. 40 minutos para la mesalazina y aprox. 70 minutos para el acetil mesalazina.

#### Características de los pacientes

Los cambios fisiopatológicos observados en la enfermedad intestinal inflamatoria activa, como la diarrea y el aumento de la acidez en el intestino, 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 la hematopoyesis en animales.

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 procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2021.