

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PENTASA® 1g (Mesalazina)
Forma farmacéutica:	Supositorio
Fortaleza:	1 g
Presentación:	Estuche por 2 ó 4 blísteres de AL/PVC/OPA/AL con 7 supositorios cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	FERRING INTERNATIONAL S.A., St- Prex, Suiza.
Fabricante, país:	FERRING INTERNATIONAL S.A., St- Prex, Suiza.
Número de Registro Sanitario:	M-11-122-A07
Fecha de Inscripción:	21 de julio de 2011
Composición:	
Cada supositorio contiene:	
Mesalazina	1000,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de proctitis ulcerativa.

Contraindicaciones:

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

Mal funcionamiento severo hepático o renal.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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 mal funcionamiento 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.

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; por favor revisar la sección de Reacciones Adversas.

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad cardiaca (mio y pericarditis) inducidas por mesalazina.

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. Tal como se describe en la sección de Interacciones, el tratamiento concomitante con mesalazina podría incrementar el riesgo de una discrasia sanguínea en pacientes que estén recibiendo azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina. 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 2 o 3 análisis en intervalos de 4 semanas. Si los hallazgos son normales, los análisis de seguimiento se deben llevar a cabo cada 3 meses. Si se presentan síntomas adicionales, estos análisis se deben llevar a cabo inmediatamente.

Efectos indeseables:

Los efectos adversos más frecuentes vistos en los estudios clínicos son: diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómito y salpullido.

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosa.

Luego de la administración rectal pueden ocurrir reacciones locales tales como prurito, incomodidad rectal y urgencia.

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

MeDRA	Común	Raro	Muy raro
Sistema de Órganos	(≥ 1/100 a <1/10)	(≥ 1/10,000 a <1/1,000)	(<1/10,000)

MeDRA Sistema de Órganos	Común (≥ 1/100 a <1/10)	Raro (≥ 1/10,000 a <1/1,000)	Muy raro (<1/10,000)
Desórdenes del sistema linfático y hematológico			Conteos hematológicos alterados (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia leucopenia (incluyendo granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia, y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica)
Desórdenes del sistema inmunitario			Reacción de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareos	Neuropatía periférica
Desórdenes cardíacos		mio-* y pericarditis*	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales			Reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluyendo disnea, tos, broncospasmos, alveolitis alérgica) eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltrados pulmonares, neumonitis
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencias	Incremento de la amilasa, pancreatitis aguda*	Pancolitis
Desórdenes hepatobiliares			Aumento de las transaminasas, aumento en los parámetros de colestasis (por ejemplo, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa y bilirrubina), hepatotoxicidad (incluyendo hepatitis*, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática)

MeDRA Sistema de Órganos	Común (≥ 1/100 a <1/10)	Raro (≥ 1/10,000 a <1/1,000)	Muy raro (<1/10,000)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Salpullido (incluyendo urticaria, salpullido eritematoso)	Fotosensibilidad**	Alopecia reversible, dermatitis alérgica, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo			Mialgia, artralgia, síndrome tipo lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico)
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	Malestar anal e irritación en el lugar de aplicación, prurito (anal), tenesmo rectal.		Fiebre medicamentosa

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

(**) Fotosensibilidad: Se informan reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes tal como dermatitis atópica y eczema atópico.

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

Reporte de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de la autorización de un producto medicinal es importante. Permite continuar con el monitoreo del balance riesgo / beneficio del producto. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacciones adversas por medio del sistema nacional de reporte.

Posología y modo de administración:

1 supositorio 1–2 veces al día.

Población pediátrica:

Existe una experiencia pequeña y solo documentación limitada para el efecto en niños.

Método de administración:

Se recomienda una visita al baño antes de la administración de supositorios. Ver las instrucciones separadas para su uso.

Como insertar el supositorio

1. Se recomienda ir al baño antes de la administración del supositorio.
2. Cortar a lo largo de la línea punteada para remover una unidad del blíster.
3. Colocar el dedal protector con el cual se administrará el supositorio.
4. Antes de la administración sacar el supositorio de su empaque. Esto se puede realizar empujando el supositorio.
5. La administración puede facilitarse si primeramente se humedece el supositorio con agua.
6. Insertar completamente el supositorio dentro del recto, lo más profundo que se pueda. Puede ayudar si se recuesta sobre su lado izquierdo con la pierna izquierda estirada y la derecha flexionada hacia adelante.
7. Permanecer quieto por unos minutos después de la administración para ayudar a que el supositorio se mantenga en su lugar. Si el supositorio es expulsado durante los primeros diez minutos, debe insertar otro supositorio.
8. Desechar el empaque y dedal protector utilizados y lavarse las manos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En varios estudios sobre el tratamiento combinado con PENTASA y azatioprina o 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 posibles riesgos. La propia condición subyacente (enfermedad inflamatoria intestinal / 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 menor que 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. No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de PENTASA en mujeres embarazadas. Datos publicados limitados en humanos sobre mesalazina no muestran incremento en la tasa global de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una tasa incrementada de alumbramientos pre-término, muerte fetal y bajo peso al nacer, estos resultados adversos del embarazo también están asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal activa. Se han reportado casos de desórdenes hematológicos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) en recién nacidos de madres que estaban siendo tratadas con PENTASA.

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. 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 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 salicilatos, tal como: Desorden del balance ácido-base, hiperventilación, edema pulmonar, vómito, deshidratación, hipoglicemia. Los síntomas de sobredosificación con salicilatos son bien descritos en la literatura. Ha habido reportes de pacientes recibiendo dosis de 8 g al día durante 1 mes sin experimentar eventos adversos. No existe un antídoto específico y el tratamiento será sintomático y de soporte. El tratamiento en un hospital incluye monitoreo estrecho de la función renal.

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.

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. Con base en los resultados clínicos, el valor terapéutico de la mesalazina luego de su administración 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 (enfermedad inflamatoria intestinal) 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- γ del proliferador peroxisoma-receptores activados (PPAR- γ , por sus siglas en inglés) e inhibición del factor nuclear-kappa B (NF- κ 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.

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 supositorios y enemas están diseñados para proveer altas concentraciones de mesalazina en la parte distal del tracto gastrointestinal y una baja absorción sistémica. Los supositorios cubren el

recto, mientras que se ha demostrado que los enemas alcanzan y cubren el colon descendente.

Absorción:

La absorción luego de la administración rectal es baja y depende de la dosis, la formulación y la extensión de la distribución. Con base en los datos de recuperación en orina de voluntarios sanos bajo condiciones de estado estacionario y dada una dosis diaria de 2 g (1 g x 2), aproximadamente un 10% de la dosis es absorbida luego de la administración de los supositorios.

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.

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:

En pacientes con tránsito intestinal acelerado se ha observado una absorción sistémica de un 20-25% de la dosis diaria. Del mismo modo, se ha observado un incremento correspondiente en la excreción fecal.

Datos preclínicos de seguridad

Los efectos nefrotóxicos se han demostrado en todas las especies estudiadas. Las dosis en ratas y monos y las concentraciones plasmáticas en Niveles sin Efectos Adversos Observados (NOAELs) exceden aquellas usadas en humanos por un factor de 2-7.2. En animales no se ha observado toxicidad significativa asociada con el tracto gastrointestinal, hígado ni con el sistema hematopoyético.

Los sistemas de ensayo in vitro y los estudios in vivo no mostraron evidencia de efectos mutagénicos ni clastogénicos. Los estudios sobre potencial tumorigénico realizados en ratas y ratones, no han mostrado evidencia alguna de incremento en la incidencia de tumores relacionados con el fármaco.

Parece que la mesalazina no posee un riesgo para el ambiente a las dosis prescritas para su uso en pacientes.

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.

