

REF. RF1315387/20 REG. ISP N° F-25948/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4 g, EN SOBRES

FOLLETO PROFESIONAL PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4g, EN SOBRES (MESALAZINA)

1 NOMBRE DEL PRODUCTO

PENTASA granulado oral de liberación prolongada 1 g, en sobres
PENTASA granulado oral de liberación prolongada 2 g, en sobres
PENTASA granulado oral de liberación prolongada 4 g, en sobres

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 1g, 2g o 4g de Mesalazina.

Para toda la lista de excipientes, ver la sección 6.1

3 FORMA FARMACÉUTICA

FORMULACIONES ORALES:

Gránulos de liberación prolongada 1 g, 2g o 4 g.

Aspecto de PENTASA gránulos de liberación prolongada 1g, 2g y 4g: (según lo aprobado en las especificaciones de producto terminado vigentes en el registro sanitario)

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y método de administración

La dosis es individual y debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad y 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 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

REF. RF1315387/20 REG. ISP N° F-25948/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4 g, EN SOBRES

Niños (≥ 6 años): hay datos limitados de eficacia en niños (6-18 años). Dosificación individual.		
	Colitis ulcerativa	Enfermedad de Crohn
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.

El contenido del sobre debe vaciarse en la lengua y tragarse con agua o jugo.

4.3 Contraindicaciones:

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

Insuficiencia hepática o renal severa.

4.4 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 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.

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.

REF. RF1315387/20 REG. ISP N° F-25948/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4 g, EN SOBRES

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad cardíaca (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. Tal como se describe en la sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, 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.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

En común con otros salicilatos, mesalazina puede:

- Potenciar el efecto de los anticoagulantes cumarínicos.
- Potenciar el efecto reductor de la glucemia de las sulfonilureas.
- Antagonizar los efectos uricosúricos de probenecid y sulfinpirona.
- Manifestar la toxicidad de los salicilatos a dosis más bajas de las habitual les cuando se administra simultáneamente con furosemida debido a la competencia por los lugares de excreción renal.
- Disminuir el efecto natriurético de espironolactona.
- Mesalazina puede retrasar la excreción de metotrexato.

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.

Este medicamento ha sido asociado con un síndrome de intolerancia aguda. Aunque la frecuencia de ocurrencia no se conoce con exactitud, ocurriría en un 3% de los pacientes en ensayos clínicos controlados. Los síntomas incluyen calambres, dolor abdominal agudo, diarrea sanguinolenta, algunas veces fiebre, cefalea y rash. Si se sospecha que el paciente presenta dicho síndrome, se debe retirar inmediatamente el fármaco.

4.6 Fertilidad, 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 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. Los estudios con mesalazina oral en animales no indican efectos dañinos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el

REF. RF1315387/20 REG. ISP N° F-25948/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4 g, EN SOBRES

desarrollo embrionario / fetal, el parto ni el desarrollo postnatal. 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.

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.

4.7 Efectos en la capacidad de conducir y uso de maquinaria

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

4.8 Efectos no deseados

Las reacciones adversas más frecuentes vistas 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

REF. RF1315387/20 REG. ISP N° F-25948/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4 g, EN SOBRES

<u>MeDRA</u> <u>Sistema de Órganos</u>	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			Alteraciones hematológicas como: 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 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 aguda*	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)	Fotosensibilidad**	Alopecia reversible, dermatitis alérgica, Síndrome de Stevens-Johnson.

REF. RF1315387/20 REG. ISP N° F-25948/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4 g, EN SOBRES

<u>MeDRA</u> <u>Sistema de Órganos</u>	Común (≥ 1/100 a <1/10)	Raro (≥ 1/10,000 a <1/1,000)	Muy raro (<1/10,000)
Desórdenes músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseo			Mialgia, artralgia, reacciones tipo lupus eritematoso (128)
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.		Fiebre inducida por fármacos

(*) 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.

(**) Fotosensibilidad: Las reacciones más graves se han presentado en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de la autorización de un medicamento 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.

4.9 Sobredosificación

Experiencia aguda en animales:

Dosis individuales de mesalazina 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 salicilatos. 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.

REF. RF1315387/20 REG. ISP N° F-25948/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4 g, EN SOBRES

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.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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- 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.

Sólo aplicable para formulaciones orales

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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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.

REF. RF1315387/20 REG. ISP N° F-25948/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4 g, EN SOBRES

PENTASA gránulos y comprimidos de liberación prolongada consisten en microgránulos de mesalazina recubiertos de etilcelulosa. Una vez administrados, los comprimidos se desintegran en microgránulos recubiertos y entran al duodeno una hora después de la administración, independientemente de la co-administración con los alimentos. La mesalazina es continuamente liberada desde los microgránulos recubiertos 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 (1×4 g/d) y una dosificación dos veces al día (2×2 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	
	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 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 puede incrementarse.

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.

La 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

REF. RF1315387/20 REG. ISP N° F-25948/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA GRANULADO ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 4 g, EN SOBRES

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 absorción sistémica de un 20-25% de la dosis diaria. Del mismo modo, se ha observado un incremento correspondiente en la excreción fecal.

5.3 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.

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.

Los estudios animales sobre mesalazina oral no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la fertilidad, embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto o desarrollo postnatal.

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

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Gránulos de liberación prolongada de 1 g, 2 g y 4 g:

(Detallar listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Naturaleza y contenido del envase

Gránulos de liberación prolongada de 1 g, 2 g y 4 g

(Detallar según lo autorizado en el registro sanitario)

6.4 Precauciones especiales de desecho

Sin requisitos especiales.

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

6.5 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C