

REF. RF1321960/20 REG. ISP N° F-25949/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

Folleto de Información al Profesional
PENTASA 1 g comprimidos de liberación prolongada
Mesalazina

1 NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

PENTASA comprimidos de liberación prolongada 1 g.

2 COMPOSICIÓN CUALI- Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1g de mesalazina.

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada 1 g.

Aspecto de PENTASA comprimidos de liberación prolongada 1 g.: **(Según lo aprobado en las especificaciones de producto terminado vigentes en el registro sanitario)**

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Comprimidos de liberación prolongada de 1 g:

Tratamiento de Colitis Ulcerativa leve a moderada y Enfermedad de Crohn

4.2 Posología y Administración

Comprimidos de liberación prolongada de 1 g

Colitis ulcerativa:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Adultos: Dosificación individualizada, hasta 4 g una vez al día o en dosis divididas.

Tratamiento de mantenimiento:

Adultos: Dosificación individualizada. La dosis recomendada es de 2 g de mesalazina una vez al día. También puede administrarse en dosis divididas.

Enfermedad de Crohn:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Adultos: Dosificación individualizada, de hasta 4 g diarios en dosis divididas.

Tratamiento de mantenimiento:

Adultos: Dosificación individualizada, de hasta 4 g diarios en dosis divididas.

Población pediátrica:

Sólo existe documentación limitada sobre el efecto en niños (entre los 6 y los 18 años de edad).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

Colitis Ulcerativa:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Niños de 6 o más años de edad: Debe determinarse de manera individualizada, iniciando con 30 - 50 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4g/día (dosis máxima en adultos).

Tratamiento de mantenimiento:

Niños de 6 años o más años de edad: Debe determinarse de manera individualizada, iniciando con 15 - 30 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 2g/día (dosis máxima en adultos).

En general, se recomienda que a niños con un peso corporal de hasta 40 kg se les administre la mitad de la dosis que se usa en adultos y que si pesa más de 40 kg se use la dosis normal en adultos.

Enfermedad de Crohn:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Niños de 6 ó más años de edad: Debe determinarse de manera individualizada, iniciando con 30 a 50mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4g/día (dosis máxima en adultos).

Tratamiento de mantenimiento:

Niños de 6 ó más años de edad: Debe determinarse de manera individualizada, iniciando con 15 - 30mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4g/día (dosis máxima en adultos).

En general, se recomienda que a niños con un peso corporal de hasta 40 kg se les administre la mitad de la dosis que se usa en adultos y que si pesa más de 40 kg se use la dosis normal en adultos.

Método de administración

PENTASA comprimidos no deben ser masticados. Para facilitar la deglución, los comprimidos se pueden dispersar en 50 ml de agua fría. Revuelva y beba inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

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

Insuficiencia hepática o renal severas.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso

La mayoría de los pacientes que son intolerantes o hipersensibles a la sulfasalazina pueden recibir PENTASA sin riesgo a reacciones similares. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se trate a pacientes alérgicos a la sulfasalazina (riesgo de alergia de los salicilatos). En el caso que se produzcan reacciones agudas de intolerancia, tales como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, cefaleas severas y rash, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente.

Se recomienda precaución en el caso de pacientes con insuficiencia hepática. Deben evaluarse los parámetros de función hepática, como ALT o AST antes y durante el tratamiento, a discreción del médico tratante.

Esta droga no está recomendada para su uso en pacientes con insuficiencia renal. La función renal debería ser monitoreada regularmente (p. ej. creatinina sérica),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Antes y durante el tratamiento debería determinarse el estatus por análisis de orina (con tiras reactivas) a discreción del médico tratante. Debería sospecharse de nefrotoxicidad inducida por mesalazina en pacientes que desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento. Cuanto tenga lugar el uso concomitante de otros agentes nefrotóxicos conocidos debe incrementarse la frecuencia de monitoreo de la función renal.

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

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad cardíaca inducida por mesalazina (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 4.5, el tratamiento concomitante con mesalazina podría incrementar el riesgo de una discrasia sanguínea en pacientes que estén recibiendo azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina. En caso de sospecha o evidencia de estas reacciones adversas, el tratamiento deberá ser discontinuado.

Como guía, se recomiendan análisis de seguimiento a los 14 días de iniciado el tratamiento, luego, otros dos o tres análisis a intervalos de 4 semanas. Si los hallazgos fueran normales, deberán realizarse análisis de seguimiento cada tres meses. Si ocurriesen síntomas adicionales, deberían realizarse estos análisis inmediatamente.

4.5 Interacciones con otros medicamentos 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 habituales cuando se administra simultáneamente con furosemina 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, ó 6-mercaptopurina o tioguanina se ha observado una mayor frecuencia de efectos mielosupresores y al parecer existe una interacción; sin embargo, el mecanismo detrás de esta interacción no ha sido esclarecido completamente. Se recomienda el monitoreo 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, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

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.

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. A partir de varios estudios observacionales, no se han reportados efectos teratogénicos y no existe evidencia de riesgo significativo para el uso en humanos. 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.

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

En un caso individual, luego del uso a largo plazo de altas dosis de mesalazina (2 a 4 g, por vía oral) durante el embarazo, se ha reportado insuficiencia 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 un lactante desarrollara diarrea, debe discontinuarse la lactancia.

Fertilidad

Datos de estudios con mesalazina en animales no muestran efecto sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Es improbable que el tratamiento con PENTASA afecte la capacidad para conducir o utilizar maquinarias.

4.8 Efectos indeseables

Las reacciones adversas que más frecuentemente se han visto en los estudios clínicos fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, cefaleas, vómitos y rash.

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

Frecuencia de los efectos adversos, sobre la base de ensayos clínicos e informes de la vigilancia post-comercialización MeDRA Sistema de Órganos MeDRA Sistema de Órganos	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raro ($\geq 1/10,000$ a $1/1,000$)	Muy raro ($< 1/10,000$)	Se desconoce (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Desórdenes del sistema linfhemático			Eosinofilia (como parte de una reacción alérgica), alteración del recuento de glóbulos (anemia, anemia aplásica, leucopenia (incluyendo granulocitopenia y neutropenia) trombocitopenia ,agranulocitosis pancitopenia	
Desórdenes del sistema inmunitario			Pancolitis	Reacción de hipersensibilidad
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareos	Neuropatía periférica	
Desórdenes cardíacos		Mio- * y pericarditis*		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

Frecuencia de los efectos adversos, sobre la base de ensayos clínicos e informes de la vigilancia post-comercialización MeDRA Sistema de Órganos MeDRA Sistema de Órganos	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raro ($\geq 1/10,000$ a $1/1,000$)	Muy raro ($< 1/10,000$)	Se desconoce (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales			Reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo alveolitis alérgica, eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltrados pulmonares, neumonitis)	
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos	Incremento de la amilasa, pancreatitis*, flatulencias		
Desórdenes hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas, parámetros de colestasis y de la bilirrubina, hepatotoxicidad (incluyendo hepatitis*, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

Frecuencia de los efectos adversos, sobre la base de ensayos clínicos e informes de la vigilancia post-comercialización MeDRA Sistema de Órganos MeDRA Sistema de Órganos	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raro ($\geq 1/10,000$ a $1/1,000$)	Muy raro ($< 1/10,000$)	Se desconoce (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Rash (incluyendo urticaria, rash eritematoso)		Alopecia reversible	
Desórdenes músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseo			Mialgia, artralgia, reacciones tipo lupus eritematoso	
Desórdenes renales y urinarios			Insuficiencia renal (incluyendo nefritis intersticial* aguda y crónica, síndrome nefrótico), insuficiencia renal. Modificación de la coloración de la orina	
Desórdenes del sistema reproductivo			Oligospermia (reversible)	
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración				Fiebre medicamentosa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

(*) Se desconoce el mecanismo de la mio- y pericarditis, nefritis y hepatitis inducidas por mesalazina; no obstante, puede ser de origen alérgico.

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

La notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de reacción adversa.

4.9 Sobredosificación

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. No existe un antídoto específico y el tratamiento será sintomático y de soporte. Ha habido reportes de pacientes recibiendo dosis de 8 gramos al día durante 1 mes sin experimentar eventos adversos.

Manejo de la sobredosis en humanos:

Tratamiento sintomático en un hospital. 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.

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. 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 (CCR) aumenta en el caso de colitis ulcerativa, los efectos observados de la mesalazina en modelos experimentales y biopsias de pacientes respaldan la importancia de la mesalazina en la prevención del CCR asociado a la colitis, con una reducción de las vías de señalización dependientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

de inflamación y no dependientes de inflamación que participan en el desarrollo del CCR asociado a la colitis.

Sin embargo, los datos de meta-análisis, incluyendo tanto la a la población referente y la no-referente, proporcionan información clínica inconsistente con respecto al beneficio de la mesalazina en el riesgo de carcinogénesis asociada con la colitis ulcerosa.

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.

PENTASA comprimidos de liberación prolongada consiste en microgránulos de mesalazina recubiertos de etilcelulosa. Luego de la administración y la desintegración de los comprimidos, la mesalazina es continuamente liberada desde los microgránulos individuales a lo largo del tracto gastrointestinal, bajo cualquier condición de pH entérico.

Los microgránulos ingresan el duodeno dentro de la hora de la administración, independientemente de la ingesta simultánea de alimentos. El tiempo promedio de tránsito a través del intestino delgado es de aproximadamente 3 a 4 horas en voluntarios sanos.

Biotransformación:

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

Se piensa que la acetil-mesalazina es clínica y toxicológicamente inactiva, aunque aún no ha sido confirmado.

Absorción:

Sobre la base de los datos de recuperación en orina de voluntarios sanos, 30 al 50% de la dosis ingerida es absorbida luego de la administración oral, predominantemente por el intestino delgado.

La mesalazina es detectable en plasma alrededor de los 15 minutos posteriores a la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan a las 1 – 4 horas luego de la administración. Luego de una disminución gradual, la mesalazina deja de detectarse a las 12 horas posteriores a la administración. La curva de concentración plasmática de la acetil-mesalazina sigue el mismo patrón, aunque las concentraciones son generalmente mayores y la eliminación más lenta.

La relación metabólica de acetil-mesalazina y mesalazina en plasma luego de la administración oral, está en el rango de 3.5 a 1.3 para dosis diarias de 500 mg x 3 y 2 g x 3, respectivamente, implicando una acetilación dosis dependiente, la cual podría estar sujeta a saturación.

Las concentraciones promedio de mesalazina en estado estacionario son de aproximadamente 2 µmol/litro, 8 µmo/litro y 12 µmo/litro, luego de dosis diarias de 1.5 g, 4 g y 6 g, respectivamente. Las concentraciones correspondientes de acetil-mesalazina son de 6 µmo/litro, 13 µmo/litro y 16 µmo/litro.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

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%.

Eliminación:

La vida media plasmática de la mesalazina pura es de aproximadamente 40 minutos y para la acetil-mesalazina, de aproximadamente 70 minutos. 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, el estado estacionario se alcanza luego de un período de tratamiento de 5 días bajo administración oral.

Ambas sustancias son excretadas con la orina y las heces.

La excreción urinaria consiste principalmente en acetil-mesalazina.

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.

En pacientes con insuficiencia hepática y renal, la disminución resultante en las tasas de eliminación y el incremento de la concentración sistémica de mesalazina podría constituir un riesgo incrementado de reacciones adversas nefrotóxicas.

5.3 Información pre-clínica de seguridad

Han sido demostrados efectos nefrotóxicos en todas las especies estudiadas. Dosis usadas en ratas y monos y la concentración plasmática en el nivel NOAELs (nivel que No Se Observa Efectos Adversos) exceden a la dosis usadas en humanos, por un factor de 2-7.2

No se ha observado toxicidad significativa en animales 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 realizados en animales sobre mesalazina oral no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con la fertilidad, embarazo, desarrollo embrionario-fetal, parto o desarrollo postnatal.

Se estima que la mesalazina no supone un riesgo para el medio ambiente en las dosis en que se prescribe para uso en pacientes.

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos de liberación prolongada 1 g:

REF. RF1321960/20 REG. ISP N° F-25949/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PENTASA COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1g

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

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Vida útil

Comprimidos de liberación prolongada de 1g:

(según período de eficacia autorizado en el registro sanitario)

6.4 Precauciones especiales para almacenamiento

Comprimidos de liberación prolongada de 1g:

Almacenar a no más de **30**°C. Manténgase en el envase original, dado que el producto es sensible a la luz.

6.5 Naturaleza y contenidos de los envases

Comprimidos de liberación prolongada de 1g:

(según lo autorizado en el registro sanitario), cada uno de los cuales contiene **X** comprimidos.

6.6 Instrucciones para su uso / manipulación

No hay requerimientos especiales.

Cualquier producto no utilizado o residuo debe descartarse según los requerimientos locales

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Ferring Productos Farmacéuticos SpA.
Presidente Riesco 5711, Of. 803, Las Condes
Santiago, Chile.
www.ferring.cl

Responsable de la fabricación:
Ferring International Center SA
Chemin de la Verognausaz, 50
1162 Sain-Prex, Suiza
CCDS11.