

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pentasa 4 g granulado de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 4 g de mesalazina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado de liberación prolongada.

Granulado blanco grisáceo/ blanco marrón pálido

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa leve a moderada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

.

#### Posología

##### Colitis ulcerosa

##### **Adultos:**

###### *Enfermedad aguda*

Dosis ajustada individualmente, hasta 4 g de mesalazina una vez al día o dividida en 2-4 dosis.

###### *Tratamiento de mantenimiento*

Dosificación individualizada. Dosificación recomendada, 2 g de mesalazina una vez al día.

##### **Población pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 6 años de edad.

Existe documentación limitada sobre el efecto en niños (de 6 a 18 años de edad).

##### Niños de edad igual o mayor de 6 años:

###### *Enfermedad aguda:*

La dosis deberá determinarse individualmente, empezando con 30-50 mg/kg/día a dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día a dosis divididas. La dosis total no debe superar los 4g/día (dosis máxima en adultos).

###### *Tratamiento de mantenimiento*

La dosis deberá determinarse individualmente, empezando con 15-30 mg/kg/día a dosis divididas. La dosis total no debe superar 2g/día (dosis recomendada en adultos).

La dosis habitual recomendada en los niños y adolescentes con un peso corporal de hasta 40 kg, es la mitad de la dosis habitual recomendada en adultos y para aquellos niños y adolescentes con un peso superior a 40 kg, es la misma dosis habitual recomendada en adultos.

#### Forma de administración

Oral

*No se deben masticar los gránulos.*

*Se debe vaciar el contenido del sobre en la lengua, e ingerirlo con agua o zumo de naranja.*

*Alternativamente, el contenido entero del sobre se puede tomar con yogur y consumirlo inmediatamente.*

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la mesalazina, o a los salicilatos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debe tenerse especial precaución en el tratamiento de pacientes alérgicos a la sulfasalazina (riesgo de alergia a salicilatos). Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el tratamiento de mesalazina. La administración de mesalazina debe suspenderse inmediatamente en caso de síntomas agudos de intolerancia, por ejemplo calambres abdominales, dolor abdominal, fiebre y dolor de cabeza intenso y/o o ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como exantema cutáneo, erupción, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Deben tomarse precauciones especiales en pacientes con la función hepática deteriorada. Los parámetros de función hepática tales como ALT o AST deberán evaluarse antes y durante el tratamiento, a criterio del médico encargado del tratamiento.

No se recomienda el uso del fármaco en pacientes con la función renal deteriorada, y en pacientes con diátesis hemorrágica. Se debe monitorizar la función renal a intervalos regulares (por ej, creatinina sérica), especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Deberá determinarse el estado urinario (tiras reactivas) antes y durante el tratamiento a criterio del médico encargado del tratamiento. En los pacientes que desarrollen una alteración renal durante el tratamiento se debe sospechar nefrotoxicidad inducida por la mesalazina. El uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos conocidos, tales como AINEs y azatioprina, puede aumentar el riesgo de reacciones renales.

Debe tenerse precaución en pacientes con úlcera péptica activa.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, asma en particular, deberán vigilarse cuidadosamente durante el curso de un tratamiento, por favor consultar sección 4.8.

Se han comunicado raramente reacciones de hipersensibilidad cardiaca inducidas por mesalazina (mio- y pericarditis). Se han descrito muy raramente casos de discrasias sanguíneas graves con mesalazina (ver sección 4.5). Se recomienda realizar análisis sanguíneos para recuento sanguíneo diferencial antes y durante el tratamiento a criterio del médico encargado del tratamiento. Debe interrumpirse el tratamiento cuando exista sospecha ó evidencia de la aparición de dichas reacciones.

Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, lo que incluye la aparición de cálculos con un contenido de mesalazina del 100 %. Se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.

Como pauta orientativa, se recomienda realizar análisis de seguimiento 14 días después del inicio del tratamiento, y después dos o tres análisis adicionales a intervalos de 4 semanas. Si los resultados son normales, los análisis de seguimiento deberán realizarse cada tres meses. En caso de que aparezcan síntomas adicionales, estos análisis deberán realizarse inmediatamente.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción. El tratamiento combinado con Pentasa y azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina han mostrado una mayor frecuencia de efectos mielosupresores y no se puede descartar una interacción, sin embargo, no se ha establecido el mecanismo de interacción. Se recomienda un seguimiento regular de las células blancas sanguíneas y, en consecuencia, se deberá ajustar el régimen de dosificación de tiopurina.

Existe poca evidencia de que la mesalazina pueda disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se debe utilizar Pentasa granulado de liberación prolongada durante el embarazo y la lactancia, excepto cuando según la opinión del médico especialista el beneficio potencial supere al riesgo. La enfermedad de base en sí misma (Enfermedad inflamatoria intestinal EII) puede aumentar los riesgos de resultado adverso del embarazo.

##### Embarazo

Se sabe que la mesalazina atraviesa la barrera placentaria. Los datos en un número limitado de mujeres embarazadas expuestas indican que la mesalazina no produce efectos adversos en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. Hasta la fecha no hay otros datos epidemiológicos de interés disponibles. Los estudios en animales con mesalazina oral no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Se han reportado trastornos sanguíneos (leucopenia, trombocitopenia, anemia) en recién nacidos de madres tratadas con Pentasa granulado de liberación prolongada.

En un caso aislado de utilización a largo plazo de dosis altas de mesalazina (2-4g, vía oral) durante el embarazo, se notificó fallo renal en el neonato.

##### Lactancia

La mesalazina pasa a la leche materna. La concentración de mesalazina en la leche materna es mucho menor que en la sangre materna, mientras que su metabolito, acetil mesalazina, aparece en concentraciones similares o superiores. No se han realizado estudios controlados de Pentasa granulado de liberación prolongada durante la lactancia. Hasta la fecha, solo existe una experiencia limitada tras la administración oral en mujeres durante el periodo de lactancia. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad como diarrea. En caso de que el lactante presente diarrea, la lactancia deberá interrumpirse.

##### Fertilidad

Los datos de mesalazina en animales muestran que no tiene efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pentasa granulado de liberación prolongada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en los ensayos clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos, y erupciones cutáneas.

Ocasionalmente pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosa y se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados a la administración de mesalazina (ver sección 4.4).

*Frecuencia de reacciones adversas, basada en los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas obtenidas de la experiencia post-comercialización:*

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Raras ≥ 1/10.000 a ≤1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Recuento sanguíneo alterado (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, leucopenia (incluida granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica))	
Trastorno del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad que incluye, reacción anafiláctica, Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS),	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo	Neuropatía periférica  Hipertensión intracraneal benigna en adolescentes	
Trastornos cardíacos		Miocarditis*  Pericarditis*	Derrame pericárdico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Alveolitis alérgica, reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluida disnea, tos, broncoespasmo),	

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Raras ≥ 1/10.000 a ≤1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
			eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis.	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea  Dolor abdominal  Náuseas  Vómitos Flatulencia	Pancreatitis aguda*  Aumento de la amilasa (sangre y/u orina)	Pancolitis	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas, parámetros colestásicos y bilirrubina, hepatotoxicidad (incluida hepatitis*, hepatitis colestásica, cirrosis, fallo hepático)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupciones (incluida urticaria, erupción eritematosa)	Fotosensibilidad**	Alopecia (reversible)  Edema de Quincke Dermatitis alérgica Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia  Artralgia  Reacciones de pseudolupus	
Trastornos renales y urinarios			Fallo función renal (incluida nefritis intersticial* (aguda y crónica), síndrome nefrótico), insuficiencia renal (aguda/crónica)  Decoloración de la orina	Nefrolitiasis***
Trastornos del aparato reproductor			Oligospermia (reversible)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fiebre medicamentosa	

(\*) No se conoce el mecanismo de la mesalazina para inducir mio- y pericarditis, pancreatitis, nefritis y hepatitis, pero puede tener un origen alérgico.

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

(\*\*\*) Ver sección 4.4 para más información.

Es importante resaltar que varias de estas alteraciones pueden también atribuirse a la enfermedad inflamatoria intestinal en sí misma.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

Experiencia aguda en animales: La administración de una dosis única intravenosa de mesalazina de 920 mg/kg en ratas ó de dosis orales únicas de mesalazina de hasta 5 g/kg en cerdos no dio lugar a mortalidad.

Experiencia en humanos: Hay experiencia clínica limitada sobre sobredosis de Pentasa sobres, que no indica toxicidad renal o hepática. Teniendo en cuenta que Pentasa es un aminosalicitado, pueden ocurrir síntomas de toxicidad de salicilatos. Los síntomas de sobredosificación de salicilatos están correctamente descritos en la literatura.

Se han comunicado casos de pacientes que toman dosis orales diarias de 8 gramos durante un mes sin efectos adversos.

No existe un antídoto específico y el tratamiento es sintomático y de mantenimiento. El tratamiento hospitalario incluye monitorización cuidadosa de la función renal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales, ácido aminosalicílico y similares  
Código ATC: A07E C02

La mesalazina es el componente activo de la sulfasalazina, que se ha utilizado durante mucho tiempo para el tratamiento de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

La acción terapéutica de la mesalazina parece ser debida al efecto local ejercido sobre el tejido intestinal inflamado, más que a un efecto sistémico. Hay información que sugiere que la gravedad de la inflamación colónica en pacientes con colitis ulcerosa tratados con mesalazina está inversamente correlacionada con las concentraciones mucosas de mesalazina.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se produce un aumento de la migración de los leucocitos, una producción anormal de citoquinas, un aumento de la producción de metabolitos del ácido araquidónico, particularmente del leucotrieno B<sub>4</sub>, y un aumento de la formación de radicales libres en el tejido intestinal inflamado. El mecanismo de acción de mesalazina no se conoce completamente aunque se han implicado mecanismos tales como la activación de la forma  $\gamma$  de los receptores activadores de proliferación de peroxisomas (PPAR-  $\gamma$ ) e inhibición del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) de la mucosa

intestinal. La mesalazina presenta efectos farmacológicos tanto *in vivo* como *in vitro* que inhiben la quimiotaxis leucocitaria, disminuyen las citoquinas y la formación de leucotrienos y eliminan radicales libres. Actualmente se desconoce cuál de estos mecanismos, si hay alguno, tiene un papel predominante en la eficacia clínica de mesalazina.

El riesgo de cáncer colorrectal (CCR) está ligeramente aumentado en colitis ulcerosa.

Los efectos de mesalazina observados en modelos experimentales y biopsias de pacientes avalan el papel de la mesalazina en la prevención del CCR asociado a colitis, con regulación a la baja de las señales dependientes e independientes de la inflamación relacionadas con el desarrollo de CCR asociado a colitis. Sin embargo los datos de metaanálisis, incluyendo poblaciones de referencia y no referencia, proporcionan información clínica inconsistente en relación al beneficio de mesalazina en el riesgo de carcinogénesis asociado a colitis ulcerosa.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Características generales de la sustancia activa

Disposición y disponibilidad local: la actividad terapéutica de mesalazina depende fundamentalmente del contacto local del fármaco con el área afectada de la mucosa intestinal.

Pentasa granulado de liberación prolongada, se compone de microgránulos de mesalazina recubiertos de etilcelulosa. Los microgránulos recubiertos llegan al duodeno en el período de 1 hora después de la administración oral, independientemente de la ingestión simultánea de comida. La mesalazina se libera de los microgránulos recubiertos de forma continua través del tracto gastrointestinal en todas las condiciones del pH entéricas.

### Absorción:

Se estima que la biodisponibilidad de Pentasa tras administración oral puede ser aproximadamente del 30%, en base a los datos de orina recogida en voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan de 1-6 horas después de la dosis. Un régimen de dosificación de mesalazina una vez al día (1 x 4g/d) y una dosificación dos veces al día (2 x 2g/d) muestran una exposición sistémica comparable (AUC) en 24 horas e indica una liberación continua de mesalazina de la formulación durante el periodo de tratamiento. El estado estacionario se alcanza tras un periodo de tratamiento de 5 días tras la administración oral.

	Dosis única		Estado estacionario	
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)
Mesalazina				
2 g BID	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 mesalazina por vía oral son independientes de la ingestión simultánea de comida, mientras que la exposición sistémica puede verse aumentada.

Distribución: La mesalazina y la acetilmesalazina no atraviesan la barrera hematoencefálica. La unión a proteínas de la mesalazina es de aproximadamente un 50% y de la acetilmesalazina de un 80%.

**Metabolismo:** La mesalazina se metaboliza tanto pre sistémicamente a través de la mucosa intestinal como sistémicamente en el hígado pasando a N-acetilmesalazina (acetilmesalazina) principalmente por NAT-1. Parte de la acetilación también se produce por la acción de las bacterias del colon. Parece que la acetilación es independiente del fenotipo acetilador del paciente. El cociente metabólico de acetilmesalazina frente a mesalazina en plasma tras administración oral varía de 3,5 a 1,3 después de dosis diarias de 500 mg x 3 y 2 g x 3 respectivamente, lo cual implica una acetilación dependiente de la dosis, que puede sufrir saturación.

**Eliminación:** Debido a la liberación continua de la mesalazina a lo largo del tracto gastrointestinal, no se puede determinar la vida media de eliminación por vía oral. Sin embargo, una vez que la formulación no está presente en el tracto gastrointestinal la eliminación seguirá la semivida plasmática de la mesalazina oral o intravenosa sin recubrimiento, que es aproximadamente 40 minutos y 70 minutos para la acetilmesalazina.

### **Características en los pacientes**

Los cambios fisiopatológicos como la diarrea y el aumento de la acidez intestinal, observados durante la enfermedad inflamatoria intestinal aguda solo tienen un impacto menor en la liberación de mesalazina en la mucosa intestinal tras la administración oral. En los pacientes con un tránsito intestinal acelerado se ha observado una excreción urinaria del 20 - 25% de la dosis diaria. De igual forma se ha observado un incremento de la excreción fecal.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han demostrado efectos renales tóxicos en todas las especies en las que se ha analizado. Las dosis en ratas y monos y las concentraciones plasmáticas al nivel sin efecto adverso observable (NOAELs) excedieron a aquellas utilizadas en humanos por un factor de 2-7.2.

Los sistemas de ensayo *in vitro* y los estudios *in vivo* no mostraron evidencia de efectos mutagénicos. Los estudios acerca del potencial cancerígeno realizados en ratas no mostraron evidencia de un incremento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia.

Los estudios en animales con mesalazina oral no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad, embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Etilcelulosa, povidona.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

Se deben utilizar los gránulos inmediatamente después de la primera apertura del sobre.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.



## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Poliéster/Aluminio/sobres de LD polietileno.

Tamaño de envase:

Sobres de 4 g: 1 x 20 sobres, 1 x 30 sobres, 1 x 50 sobres, 1 x 100 sobres

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

FERRING S.A.U.

C/ del Arquitecto Sánchez Arcas 3, 1º

Madrid 28040

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Diciembre 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.