FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PENTASA 500 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 500 mg de mesalazina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Blanco grisáceo/ marrón pálido, comprimidos redondos moteados. Marcado y grabado: 500 mg en un lado, PENTASA en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Durante la terapia de mantenimiento a largo plazo, el paciente debe seguir rigurosamente el tratamiento establecido por el médico para asegurar el efecto terapéutico deseado.

La dosificación deberá ajustarse en función de la respuesta del paciente. Se recomienda la siguiente dosificación:

Adultos:
Dosis recomendada, 2 g de mesalazina una vez al día.

Población pediátrica:
Existe evidencia limitada sobre el efecto en niños y adolescentes (de 6 a 18 años de edad).

Niños y adolescentes (de edad igual o mayor de 6 años):
Tratamiento de mantenimiento
La dosis deberá determinarse individualmente, empezando con 15-30 mg/kg/día divididos en varias dosis. 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración

Pacientes de edad avanzada:
La administración de Pentasa 500 mg comprimidos en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución y siempre limitada a aquellos pacientes con la función renal normal.

No se deben masticar los comprimidos de Pentasa 500 mg. Para facilitar la administración, los comprimidos se pueden suspender en 50 ml de agua fría. Agitar y beber inmediatamente.

4.3. Contraindicaciones

No debe administrarse Pentasa 500mg comprimidos en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a la mesalazina, a los salicilatos,o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con insuficiencia renal 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 los salicilatos). Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), 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 de reacciones de intolerancia agudas, tales como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre y dolor de cabeza intenso y/o ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como exantema cutáneo, erupciones, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Deben tomarse precauciones especiales en pacientes con la función hepática deteriorada. Se deben evaluar, antes y durante el tratamiento, a criterio del médico, los parámetros de la función hepática como ALT o AST.

No se recomienda el uso de Pentasa en pacientes con insuficiencia renal. Se debe monitorizar la función renal a intervalos regulares (creatinina sérica), especialmente al inicio del tratamiento. Se debe determinar el estado urinario (tiras reactivas) antes y durante el tratamiento, a criterio del médico. 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, debe aumentar la frecuencia de monitorización de la función renal.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento, consultar sección 4.8.

Se han comunicado raramente reacciones de hipersensibilidad cardíaca inducidas por mesalazina (mio- y pericarditis). Se han descrito muy raramente discrasias sanguíneas graves. Se recomienda realizar análisis de sangre para el recuento diferencial antes y durante el tratamiento, a criterio del médico. Como se señala en la sección 4.5, el tratamiento concomitante con mesalazina puede incrementar el riesgo de discrasia sanguínea en pacientes que están siendo tratados con azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina. Debe interrumpirse el tratamiento cuando exista sospecha ó evidencia de la aparición de dichas reacciones.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

A titulo orientativo, se recomienda pruebas de seguimiento 14 días después del inicio del tratamiento y posteriormente otras 2 a 3 pruebas a intervalos de 4 semanas. Si los resultados son normales, las pruebas de seguimiento se deben realizar cada 3 meses. Si se producen síntomas adicionales, estas pruebas se deben realizar inmediatamente.

Se debe utilizar con cuidado en pacientes de edad avanzada y solamente en pacientes con la función renal normal.

La mesalazina puede producir un cambio de color de la orina de color rojo-marrón tras el contacto con lejía de hipoclorito de sodio (por ejemplo, en los inodoros limpiados con ciertas lejías que contienen hipoclorito de sodio).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En varios estudios se ha mostrado una mayor frecuencia de efectos mielosupresores en la terapia combinada con Pentasa y azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, y parece existir una interacción, sin embargo, el mecanismo no se ha podido establecer. Se recomienda una monitorización de las células blancas sanguíneas y en consecuencia debería ajustarse la dosificación de tiopurinas.

Existe una evidencia débil de que la mesalazina podría disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Pentasa se debe utilizar con precaución durante el embarazo y la lactancia, y solo 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 y la concentración en el cordón umbilical es una décima parte de la concentración en el plasma materno. El metabolito acetil mesalazina se encuentra en la misma concentración en el cordón umbilical y en el plasma de la madre. Los estudios en animales con mesalazina oral, no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos en relación al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo postnatal. No existen estudios adecuados y controlados del uso de Pentasa en mujeres embarazadas. Los datos publicados sobre mesalazina en humanos son limitados y muestran que no hay un aumento de la tasa global de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran un aumento de la tasa de partos pretérmino, muerte fetal, y bajo peso al nacer; sin embargo estos resultados adversos del embarazo también están asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal activa.
Se han reportado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) en recién nacidos de madres tratadas con Pentasa.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. Hasta la fecha, solo existe una experiencia limitada tras la administración oral en mujeres durante el periodo de lactancia. No se han realizado estudios controlados de Pentasa durante la 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 500 mg comprimidos 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.
Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados a la administración de mesalazina (ver sección 4.4).

A continuación se incluye una tabla con la frecuencia de las reacciones adversas, basada en los ensayos clínicos y estudios epidemiológicos:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)**	**Raras (≥ 10/10.000 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 del sistema linfático:			Recuento sanguíneo alterado: (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, leucopenia (incluida granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad que incluye reacción anafiláctica,	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	Neuropatía periférica	
Trastornos cardíacos		Miocarditis* Pericarditis*		
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos			Reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluida disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis alérgica), eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis.	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia	Aumento de la amilasa, pancreatitis aguda*	Pancolitis	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas, aumento de los parámetros colestáticos (p.e. fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferesa 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 Dermatitis alérgica Eritema multiforme,	Síndrome de Stevens-Johson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastorno musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, artralgia, síndrome de pseudolupus (lupus eritematoso sistémico)	
Trastornos renales y			Alteración de la función renal (incl.	Nefrolitiasis*** Decoloración de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

urinarios***			nefritis intersticial* aguda y crónica, síndrome nefrótico, insuficiencia renal)	orina***
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. (La forma de presentación y resolución de los cuadros citados dentro de su posible origen alérgico están sujetos a una alta variabilidad inter e intraindividual, por lo que es imposible prever la gravedad y la evolución de los mismos.)
(**) Se han notificado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.
(***)Véase la sección 4.4 si desea 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.

4.9. Sobredosis

Experiencia 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 dieron lugar a mortalidad.

Experiencia en humanos:

Existe una experiencia clínica limitada en relación a la sobredosis con Pentasa, que no indica toxicidad renal o hepática.
Teniendo en cuenta que Pentasa es un aminosalicitado, pueden ocurrir síntomas de toxicidad a los salicilatostales como alteraciones del equilibrio ácido-base, hiperventilación, edema pulmonar, vómitos, deshidratación e hipoglucemia. Los síntomas de sobredosificación de salicilatos están correctamente descritos en la literatura.
Existen informes de pacientes que han tomado dosis diarias de 8g 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, utilizada 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 B4, 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 están implicados mecanismos tales como la activación de la forma γ de los receptores activadores de proliferación de peroxisomas (PPAR- γ) e inhibición del factor nuclear kappa B (NF-κB) 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 la formación de 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.

<u>Mecanismo de acción</u>

-

<u>Efectos farmacodinámicos</u>

-

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales de la sustancia activa

<u>Disposición y disponibilidad local:</u> La actividad terapéutica de la mesalazina depende probablemente del contacto local del fármaco con el área afectada de la mucosa intestinal.
Pentasa comprimidos de liberación prolongada se compone de microgránulos de mesalazina recubiertos de etilcelulosa. Tras la administración los comprimidos se desintegran en microgránulos recubiertos y 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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) resulta en 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**	
	Cmax (ng/mL)	**AUC 0-24 (h·ng/mL)**	**Cmax (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 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 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 por vía oral varía de 3,5 a 1,3 después de dosis diarias de 500 mg x 3 y 2 g x 3, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eliminación

-

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han demostrado efectos renales tóxicos en todas las especies en las que se han analizado. Las dosis en ratas y monos y las concentraciones plasmáticas al nivel sin efecto adversos 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 o clatogénicos. Los estudios acerca del potencial cancerígeno realizados en ratas y ratones 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

Povidona
Etilcelulosa
Estearato magnésico
Talco
Celulosa microcristalina.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25º C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de doble aluminio de 10 comprimidos, en envase de 50 ó 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 nº 3, 1º
28040 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 60.152.

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

Noviembre 2002/ Junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

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

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios