

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA (IPP-A)

1.DENOMINACIÓN DISTINTIVA Pentasa®

2.DENOMINACIÓN GENÉRICA Mesalazina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN Suspensión

Fórmula: Cada frasco con 100 ml contiene:

Mesalazina..... 1 g	Mesalazina.....4 g
Excipiente cbp.....100 ml	Excipiente cbp.....100 ml

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de la proctosigmoiditis ulcerativa y colitis limitada o distal.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

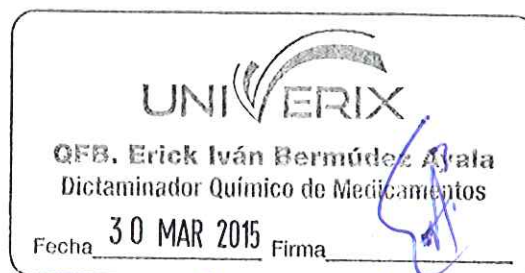
Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes Antiinflamatorios intestinales (A07 EC02).

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos: Se ha establecido que la mesalazina es el componente activo de la sulfasalazina que se utiliza para el tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Basado en los resultados clínicos, el valor terapéutico de la mesalazina después de la administración oral y rectal parece deberse a un efecto local sobre el tejido intestinal inflamado más que a un efecto sistémico. Se observa aumento de la migración de leucocitos, producción anormal de citoquinas, aumento de la producción de metabolitos del ácido araquidónico, particularmente leucotrienos B4 y un aumento de la formación de radicales libres en el tejido intestinal inflamado se presenta en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. No se sabe actualmente cuál de estos mecanismos tiene un papel predominante en la eficacia clínica de la mesalazina.

El riesgo de cáncer colorectal (CCR) se incrementa en la colitis ulcerosa. Los efectos de mesalazina observados en modelos experimentales y biopsias de pacientes apoyan el papel de mesalazina en la prevención de la colitis asociada al CCR, con regulación a la baja de la inflamación dependiente y de la inflamación no dependiente, identificando rutas implicadas en la desarrollo de colitis asociada a CCR.



Sin embargo, datos obtenidos de meta análisis de la población con remisión y sin remisión, proporcionan información clínica inconsistente con respecto al beneficio de la Mesalazina en el riesgo de carcinogénesis asociado con colitis ulcerativa.

Propiedades farmacocinéticas

Características generales del principio activo.

Distribución y disponibilidad local:

La actividad terapéutica de mesalazina depende mayoritariamente del contacto local del fármaco con el área afectada de la mucosa intestinal. Pentasa enema fue diseñada para suministrar altas concentraciones de mesalazina en la parte distal del tracto intestinal, con una baja absorción sistémica. Pentasa enema ha mostrado alcanzar y cubrir el colon descendente.

Biotransformación:

La mesalazina se metaboliza pre-sistémicamente por la mucosa intestinal y sistemáticamente en el hígado a N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina). Las bacterias del colon también producen un cierto grado de acetilación. Ésta parece ser independiente del fenotipo acetilador del paciente.

Se considera que la acetil-mesalazina es clínicamente inactiva aunque debe ser confirmado.

Absorción:

Después de la administración rectal, la absorción es baja y depende de la dosis, la formulación y el grado de difusión. Basándose en la recuperación urinaria en voluntarios sanos en condiciones de homeostasis que recibieron una dosis diaria de 2 g (2 x 1 g), alrededor del 15-20% se absorbe después de la administración de enemas.

Distribución:

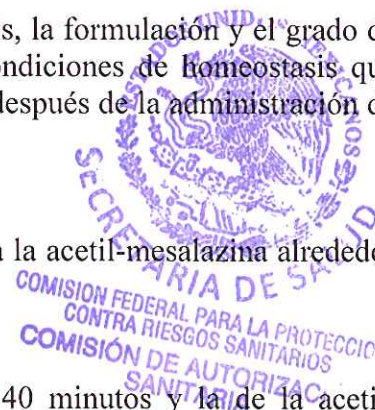
La unión de la mesalazina a las proteínas es de aproximadamente un 50% y a la acetil-mesalazina alrededor de un 80%.

Eliminación:

La vida media plasmática de la mesalazina pura es de aproximadamente 40 minutos y la de la acetil-mesalazina de aproximadamente 70 minutos. Debido a la liberación continua de la mesalazina contenida en Pentasa® en el aparato digestivo, es imposible determinar la vida media de eliminación después de la administración oral. Sin embargo, el estado de equilibrio se alcanza tras un periodo terapéutico de 5 días después de la administración oral.

Ambas sustancias se eliminan en la orina y las heces.

La excreción urinaria consiste principalmente en acetil-mesalazina.



D. Havel Aguilar Ortega
30 MAR 2015

Características en los pacientes.

La absorción sistémica seguida a la administración de Pentasa Enema ha demostrado encontrarse significativamente disminuida en pacientes con colitis ulcerativa en comparación con aquellos en remisión.

Para pacientes con alteración de la función hepática y renal, la disminución en el tasa de eliminación y el incremento en la concentración sistémica de Mesalazina, puede constituir mayor riesgo de reacciones adversas nefrotóxicas.

Información preclínica de seguridad.

Se han presentado efectos renales tóxicos en todas las especies estudiadas. Las dosis usadas y las concentraciones plasmáticas de ratas y monos en Niveles de Efectos Adversos No Observados (NEANO) exceden la dosis utilizada en seres humanos en un factor de 2-7.2.

No se ha observado toxicidad significativa sobre el tracto gastro-intestinal, el hígado o sistema hematopoyético en animales.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la mesalazina, a cualquier otro componente del producto o a los salicilatos.
Insuficiencia hepática o renal severa.

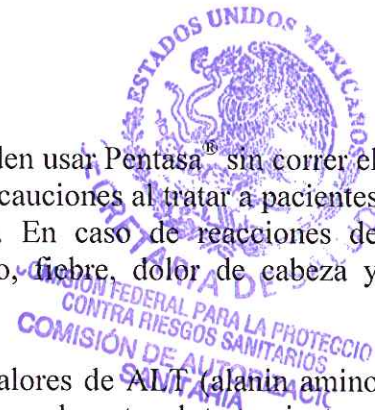
7. PRECAUCIONES GENERALES

La mayoría de los pacientes intolerantes o hipersensibles a la sulfasalazina pueden usar Pentasa[®] sin correr el riesgo de presentar reacciones similares. Sin embargo, se recomienda tomar precauciones al tratar a pacientes alérgicos a la sulfasalazina (debido al riesgo de alergia a los salicilatos). En caso de reacciones de intolerancia aguda tal como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza y erupción cutánea, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Se aconseja tener precaución en los pacientes con disfunción hepática. Los valores de ALT (alanin amino transferasa) y AST (aspartato amino transferasa) deben monitorearse antes y durante el tratamiento a discreción del médico tratante.

No se recomienda el medicamento para pacientes con insuficiencia renal. La función renal debe vigilarse regularmente (por ejemplo, creatinina sérica), en particular durante la fase inicial del tratamiento. Se deberán efectuar análisis de orina (tiras reactivas) antes y durante la fase inicial del tratamiento a discreción del médico tratante. En pacientes que presenten disfunción renal durante el tratamiento, deberá sospecharse nefrotoxicidad provocada por la mesalazina. El uso concomitante de otros agentes nefrotóxicos debería incrementarse el monitoreo de la función renal.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular, asma, deberían ser cuidadosamente monitoreados durante el curso del tratamiento.



Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad cardiaca provocadas por la mesalazina (miocarditis y pericarditis). Se ha señalado muy raramente discrasias sanguíneas graves con la mesalazina. Se recomienda realizar hemograma diferencial antes y durante el tratamiento a criterio del médico tratante. El tratamiento concomitante con mesalazina puede incrementar el riesgo de discrasia sanguínea en pacientes que están recibiendo azatioprina ó 6-mercaptopurina o tioguanina. Si se sospecha u observa una reacción adversa de este tipo, debe suspenderse el tratamiento.

A manera de guía, se recomiendan pruebas de seguimiento 14 días después de haber comenzado con el tratamiento, luego, unas dos a tres pruebas más en intervalos de 4 semanas. Si los hallazgos son normales, las pruebas de seguimiento deberán efectuarse cada tres meses. Si se presentaran síntomas adicionales, estas pruebas deberán realizarse de forma inmediata.

Efectos en la habilidad para manejar y usar máquinas

El tratamiento con Penstasa es poco probable que afecte la habilidad para manejar y/o usar maquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Pentasa® debe emplearse con precaución durante el embarazo y la lactancia y únicamente si de acuerdo con la opinión del médico, los beneficios potenciales superan los riesgos posibles.

Embarazo

Se sabe que la mesalazina atraviesa la barrera placentaria, y su concentración en el plasma del cordón umbilical es menor que la concentración en plasma materno. El metabolito de acetil-mesalazina se encuentra en una concentración similar en cordón umbilical y plasma materno. A partir de varios estudios observacionales puede declararse que no se reportan efectos teratogénicos y no hay evidencia de riesgo significativo de su uso en seres humanos. Los estudios de administración oral de mesalazina en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos durante el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, parto o desarrollo postnatal. Se han reportado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) en recién nacidos de madres que fueron tratadas con PENTASA.

En un solo caso después de su uso a largo plazo con una dosis alta de mesalazina (2-4 g por vía oral) durante el embarazo, se ha registró fallo renal en un neonato.

Lactancia

La mesalazina se secreta en leche materna. La concentración de mesalazina en leche materna es menor que en la sangre de la madre, mientras que el metabolito - acetil-mesalazina - aparece en similar o mayor concentración. Existe experiencia limitada del uso de mesalazina oral en mujeres lactantes. Se han llevado a cabo estudios no-controlados con PENTASA durante la lactancia materna. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad tales como diarrea en el lactante. Si el niño tiene diarrea, la lactancia debe interrumpirse.

Fertilidad

No se han observado efectos sobre la fertilidad masculina o femenina durante los estudios en animales.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en estudios clínicos fueron diarrea, náusea, dolor abdominal, cefalea, vómito y erupción cutánea.

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad y fiebre.

Después de la administración rectal, pueden ocurrir reacciones locales tales como prurito, molestias rectales y ganas de defecar.

Frecuencia de efectos adversos basada en los estudios clínicos y los reportes de Farmacovigilancia. Clasificación por órganos MedDRA	Comunes (≥1/100 a ≤1/10)	Raros (≥1/10,000 a ≤1/1,000)	Muy raros (≥1/10,000)	No conocido (No se pueden estimar de los datos disponibles)
Sangre y trastornos del sistema linfático			Eosinofilia (como parte de una reacción alérgica), recuentos hemáticos alterados (anemia, anemia aplásica, leucopenia - incluyendo granulocitopenia y neutropenia), trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia.	
Trastornos del sistema inmune			Pancolitis	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del Sistema nervioso.	Cefalea	Mareos	Neuropatía periférica.	
Trastornos cardíacos		Miocarditis* y Pericarditis*		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales.			Reacciones alérgicas pulmonares (Incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis alérgica, eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis)	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito	Amilasas aumentadas, pancreatitis *, flatulencia.		
Trastornos hepato-biliares			Enzimas hepáticas alteradas, parámetros de colestasis y bilirrubinas, hepatotoxicidad (incluyendo hepatitis*, cirrosis, falla hepática).	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción cutánea		Alopecia	

	(Incluye urticaria y Erupción eritematosas).			
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y tejido óseo.			Mialgias, artralgias y reacciones parecidas al lupus eritematoso.	
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal (incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica, síndrome nefrótico, insuficiencia renal) decoloración de la orina.	
Trastornos del sistema reproductivo			Oligospermia (reversible).	
Trastornos generales y reacciones relacionadas con el sitio de aplicación.				Fiebre asociada al Fármaco.

**Se desconoce el mecanismo de las miocarditis, pericarditis, pancreatitis, nefritis y hepatitis provocadas por la mesalazina, pero puede ser de origen alérgico.*

Es importante hacer notar que varios de estos trastornos también pueden atribuirse a la enfermedad inflamatoria intestinal en sí.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante el reporte de sospecha de reacciones adversas de medicamentos post-comercialización, éste permite continuar evaluando el balance riesgo beneficio del medicamento. Se conmina a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacción adversa vía el sistema nacional de reporte al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

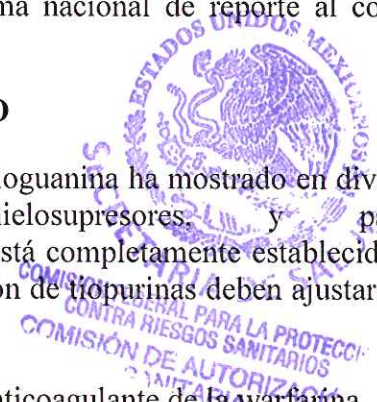
10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La terapia combinada de PENTASA y azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina ha mostrado en diversos estudios una frecuencia mayor de efectos mielosupresores, y parece existir una interacción, sin embargo, el mecanismo de la interacción no está completamente establecido. El monitoreo regular de células blancas en sangre y el régimen de dosificación de tiopurinas deben ajustarse en consecuencia.

Existe también evidencia de que la mesalazina puede disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado hasta la fecha.



Dr. Manuel Aguilar Ortega
30 MAR 2015

12. PRECAUCIÓN EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En los ensayos *In vitro* e *In vivo* no se encontró evidencia de efectos mutagénicos o clastogénicos.

En estudios de potencial mutagénico llevados a cabo en ratones y ratas, no se encontró evidencia de incremento en la incidencia de tumores relacionado con la sustancia.

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

Se considera que a las dosis prescritas para su uso en pacientes la mesalazina no suponen un riesgo para el medio ambiente.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: rectal 1 g y 4 g.

Dosis: 1 enema de 1 g ó 4 g antes de ir a la cama.

Agitar bien el envase antes de su uso. El enema está protegido por una bolsa de aluminio y debe aplicarse inmediatamente después de abrir la bolsa.

Pacientes pediátricos:

Existe experiencia limitada sobre su uso en infantes, así como poca referencia documental.

Método de administración:

Se recomienda ir al baño antes de la administración del enema. Ver el instructivo anexo.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Experiencia con sobredosis agudas en animales:

Una dosis oral única de mesalazina de hasta 5 g/kg en cerdos y una dosis intravenosa única de 920 mg/kg en ratas no fueron mortales.

Experiencia en seres humanos:

Existe experiencia limitada de sobredosis con PENTASA sin indicar toxicidad renal o hepática. No existe antídoto específico y el tratamiento es sintomático y de soporte. Existen reportes de pacientes que han tomado dosis diarias de 8 g por un mes sin ningún evento adverso.

Tratamiento de las sobredosis en el ser humano:

Tratamiento sintomático en el hospital. Vigilancia estricta de la función renal.



Dr. Manuel Aguilar Antequera
30 MAR 2015

15. PRESENTACIONES

Pentasa® Suspensión para Enema 1 g. Caja con 1, 3 ó 7 frascos de polietileno conteniendo 100 ml, con punta y válvula para aplicación, en sobre individual de aluminio; 1, 3 ó 7 bolsas desechables e instructivo anexo.

Pentasa® Suspensión para Enema 4 g. Caja con 1, 3 ó 7 frascos de polietileno conteniendo 100 ml, con punta y válvula para aplicación, en sobre individual de aluminio; 1, 3 ó 7 bolsas desechables e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25 °C.
Almacenar en su empaque original.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Dosis: la que el médico señale.
Vía de administración: rectal.
Consideración de uso: Enema.
Literatura exclusiva de médicos.
Léase instructivo anexo.
Agite antes de usar. No ingerir.
No se administre si el cierre ha sido violado. Una vez abierto úsese inmediatamente.
No se utilice durante el embarazo y la lactancia.
Prohibida la venta fraccionada del producto.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y safety.mailbox.mexico@ferring.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en República Checa por:

Ferring - Léčiva a.s. K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Phahy, República Checa

Importado y Distribuido por:

FERRING S.A. DE C.V. Av. Nemesio Diez Riega, Mz. 2, Lote 15 No.15, Parque Industrial Cerrillo II C.P. 52000, Lerma, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro No. 076M2015 SSA IV.

CCDS-15468 Versión 13/Ver. 3.0 Rev. IVG

Ferring, S.A de C.V.

Av. Nemesio Diez Riega Mza. 2, Lote 15, No. 15 Col. Parque Industrial Cerrillo II, 52000 Lerma, Edo. de México
Tel.: +52 (728) 282 5636, Fax: +52(728) 282 5635

