

**Ref.: RF731872/15                      Reg. I.S.P. N° F-22784/16**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PENTASA ENEMA 1 g**

---

**Folleto de Información al Profesional**

PENTASA Enema 1g  
Mesalazina

**1 NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACEUTICO**

PENTASA Enema 1g

**2 COMPOSICIÓN CUALI- Y CUANTITATIVA**

Cada enema contiene 1 g de mesalazina.

Para una lista completa de los excipientes, véase la sección.

**3 FORMA FARMACÉUTICA**

Enema 1g

Aspecto de PENTASA enema 1 g:

Suspensión Blanca a ligeramente amarilla con un valor de pH entre 4,4 y 5,0.

**4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones Terapéuticas**

El tratamiento de la proctosigmoiditis ulcerosa y colitis izquierda.

**4.2 Posología y Administración**

1 Enema al acostarse, durante 2 a 3 semanas

Población pediátrica:

Hay poca experiencia y la únicamente documentación limitada para un efecto en los niños, por lo tanto no se recomienda el uso de este medicamento en esa población.

Forma de administración:

Se recomienda una visita al baño antes de la administración de enemas y supositorios.

Consulte las instrucciones específicas para su uso.

Agite el enema bien antes de usar. El enema está protegido por una bolsa de papel de aluminio y debe utilizarse inmediatamente después de la apertura de la bolsa.

**4.3 Contraindicaciones**

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

Insuficiencia hepática o renal severa.

**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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PENTASA ENEMA 1 g**

---

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 ser 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), 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 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.

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

**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 un décimo de la concentración en el plasma materno. El metabolito

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PENTASA ENEMA 1 g**

---

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. Los estudios con mesalazina sobre 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.

***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. 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.

Luego de la administración rectal pueden ocurrir reacciones locales tales como prurito, malestar rectal y urgencia.

Frecuencia de los efectos adversos, basada en los estudios clínicos y los reportes de vigilancia post-comercialización:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****PENTASA ENEMA 1 g**

Frecuencia de los efectos adversos, sobre la base de ensayos clínicos e informes de la vigilancia post-comercialización <b>MeDRA</b> <b>Sistema de Órganos MeDRA</b> <b>Sistema de Órganos</b>	Común (≥1/100 a <1/10)	Raro (≥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 ENEMA 1 g**

Frecuencia de los efectos adversos, sobre la base de ensayos clínicos e informes de la vigilancia post-comercialización <b>MeDRA</b> <b>Sistema de Órganos MeDRA</b> <b>Sistema de Órganos</b>	Común (≥1/100 a <1/10)	Raro (≥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 ENEMA 1 g**

<b>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</b>	<b>Común (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Raro (≥1/10,000 a &lt;1/1,000)</b>	<b>Muy raro (&lt;1/10,000)</b>	<b>Se desconoce (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)</b>
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	rash (incluyendo o urticaria, rash eritematoso)		alopecia	
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

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PENTASA ENEMA 1 g

---

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 sanitarios informar sobre cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema de presentación de informes nacionales.

#### **4.9 Sobredosificación**

Experiencia aguda en animales:

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 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 de inflamación

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PENTASA ENEMA 1 g**

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 supositorios y enemas están diseñados para proveer altas concentraciones de mesalazina en la parte distal del tracto gastrointestinal y una baja absorción sistémica. Los supositorios cubren el recto, mientras que el enema ha demostrado alcanzar y cubrir el colon descendente

***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:***

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.

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

La absorción luego de la administración rectal es baja y depende de la dosis, la formulación y la extensión de la distribución. Sobre la base de los datos de recuperación en orina de voluntarios sanos bajo condiciones de estado estacionario y dada una dosis diaria de 2 g (1 g x 2), aproximadamente un 10% de la dosis es absorbida luego de la administración de los supositorios, mientras que después de la administración de enemas se absorbe aproximadamente el 15-20%.

***Distribución:***

La unión a proteínas para la mesalazina es de aproximadamente 50% y para la acetil-mesalazina, es de alrededor del 80%.

***Eliminación:***



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****PENTASA ENEMA 1 g**

La vida media plasmática de la mesalazina pura es de aproximadamente 40 minutos y para la acetil-mesalazina, de aproximadamente 70 minutos. Ambas sustancias son excretadas con la orina y las heces.

La excreción urinaria consiste principalmente en acetil-mesalazina.

**Características de los pacientes**

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.

**4.1 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 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.

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

**5 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS****5.1 Lista de excipientes**

Enema 1g

Excipientes: edetato disódico dihidratado, metabisulfito de sodio, acetato de sodio trihidrato, agua purificada, ácido clorhídrico para ajuste de pH.

**5.2 Incompatibilidades.**

No se conocen.

**5.3 Vida útil**

Enema 1 g

3 años.

**5.4 Precauciones especiales para almacenamiento**

Enema 1 g

Consérvese por debajo de los 25°C. No congelar. Manténgase en el envase original.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**PENTASA ENEMA 1 g**

---

**5.5 Naturaleza y contenidos de los envases**

Envase de polietileno con una punta con una válvula para aplicación rectal en sobres de aluminio en atmósfera de nitrógeno. X envases aplicadores de 100 mL.

**5.6 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 de Chile.

[www.ferring.cl](http://www.ferring.cl)

**Responsable de la fabricación**

**(Según lo establecido en el registro sanitario)**