



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **2959**

BUENOS AIRES, 29 MAR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001095-17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A. representada en el país por la firma LABORATORIOS FERRING S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto PENTASA / MESALAZINA, forma farmacéutica y concentración: GRANULADO DE LIBERACIÓN PROLONGADA, MESALAZINA 4 g, autorizado por el Certificado N° 44.885.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 69 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ESV  
1



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **2959**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos de fojas 35 a 42, fojas 44 a 51 y fojas 53 a 60, desglosándose fojas 35 a 42, para la Especialidad Medicinal denominada PENTASA / MESALAZINA, forma farmacéutica y concentración: GRANULADO DE LIBERACIÓN PROLONGADA, MESALAZINA 4 g, propiedad de la firma FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A. representada en el país por la firma LABORATORIOS FERRING S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.885 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ESV



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2959

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-001095-17-0

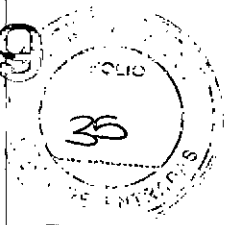
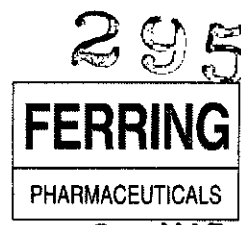
DISPOSICIÓN N°

2959

mel

  
Dr. ROBERTO LEBE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ESV



2959

PROYECTO DE PROSPECTO 29 MAR. 2017

**PENTASA® 4g  
MESALAZINA**

Sobres con granulados de liberación prolongada 4 g

Vía de administración oral

INDUSTRIA SUIZA

VENTA BAJO RECETA

**Fórmula**

Cada sobre con granulados de liberación prolongada contiene: mesalazina 4g; etilcelulosa 16-60 mg; povidona 200 mg.

**Acción terapéutica**

Antiinflamatorio intestinal.  
Código ATC: A07EC02.

**Indicaciones**

Tratamiento de la colitis ulcerativa leve a moderada y enfermedad de Crohn.

**Acción farmacológica**

Se ha establecido que la mesalazina es el componente activo de la sulfasalazina, que es utilizada para el tratamiento de colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Basado en resultados clínicos, la acción terapéutica de la mesalazina, administrada tanto de manera oral como rectal, parece ser debida al efecto local ejercido sobre el tejido intestinal inflamado, más que a un efecto sistémico. Existe información que sugiere que la severidad del inflamado intestinal en pacientes con colitis ulcerosa tratados con mesalazina esta inversamente relacionada con la concentración de mesalazina en la mucosa.

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 acciones de la mesalazina no está completamente dilucidado aunque incluye mecanismos tales como activación de la forma gamma de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR-γ) e inhibición del factor nuclear kappa β (NF-κB) en 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 cual, si es que alguno, de estos mecanismos juega un papel predominante en la eficacia clínica de la mesalazina.

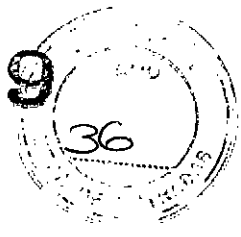
**Solo aplicable para formulaciones orales**

El riesgo de cáncer colorrectal (CCR) está ligeramente aumentado en colitis ulcerosa. Los efectos de mesalazina observados en modelos experimentales y biopsias en

LABORATORIOS FERRING S.A.  
DIRECTOR TECNICO  
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI  
M.N. 10850

GISELLE N. PISETTA  
APODERADO  
Laboratorios Ferring S.A.

ESV



**PROYECTO DE PROSPECTO**

pacientes avalan el papel de la mesalazina en la prevención del CCR asociado a colitis, con regulación negativa de las señales dependientes e independientes de la inflamación relacionadas con el desarrollo de CCR asociado a colitis. Sin embargo los datos de meta análisis, incluyendo poblaciones de referencia y aquellas que no lo son, proporcionan información clínica inconsistente en relación al beneficio de mesalazina en el riesgo de carcinogénesis asociado a colitis ulcerosa.

**Farmacocinética**

Características generales de la sustancia activa

**Disposición y biodisponibilidad:**

La actividad terapéutica de mesalazina depende mayormente del contacto local de la mesalazina con el área de la mucosa intestinal afectada.

Pentasa granulado de liberación prolongada, se compone de microgránulos de mesalazina recubiertos de etilcelulosa. El granulo se desintegra en la administración a microgránulos recubiertos y entran al duodeno en la hora de administración independientemente de la coadministración con la comida. Se produce una liberación uniforme de mesalazina a lo largo del tracto gastrointestinal en todas las condiciones de pH entéricas.

**Absorción:**

La biodisponibilidad de Pentasa después de la administración oral puede estimarse a aprox. 30%, en base a la recuperación de datos de orina en voluntarios sanos. Las concentraciones máximas en plasma se observan de 1-6 horas después de la dosis. El régimen de dosificación de una vez al día de Mesalazina (1 x 4 g / d) resulta en una comparable exposición sistémica (AUC) de más de 24 horas e indican una liberación continua de la mesalazina de la formulación durante el período de tratamiento. El estado estacionario se alcanza después de un período de tratamiento de 5 días después de la administración oral

Mesalazina	Dosis Unica		Estado Estacionario	
	Cmax (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)
4 g	8561.36	35,657	9742.51	50,742

Peso Molecular Mesalazina: 153.13 g/mol; Ac-mesalazina: 195.17 g/mol.

El tránsito y la liberación de la mesalazina después de la administración oral son independientes de la co-administración de alimentos, mientras que la exposición sistémica puede verse aumentada.

**Distribución:**

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

**Metabolismo:**

La mesalazina se metaboliza tanto pre-sistémicamente por la mucosa intestinal como sistémicamente en el hígado a N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina) principalmente

ESV

## PROYECTO DE PROSPECTO

por NAT-1. Parte de la acetilación también se produce por acción de las bacterias del colon. La acetilación parece ser independiente del fenotipo acetilador del paciente. La relación metabólica de acetil-mesalazina a mesalazina en plasma después de administración vía oral oscila desde 3,5 hasta 1,3 después de dosis diarias de 500 mgx3 y 2 gx3, respectivamente, lo que implica una acetilación dependiente de la dosis que puede estar sujeto a saturación.

### Eliminación:

No es posible determinar la vida media de eliminación luego de la administración por vía oral debido a la liberación continua de mesalazina a lo largo del tracto gastrointestinal. Sin embargo, una vez que la formulación no está presente en el tracto gastrointestinal la eliminación seguirá la vida media en plasma igual que la vía oral o administración iv de mesalazina no recubierta, que es de aproximadamente 40 minutos y para la acetil-mesalazina aproximadamente 70 minutos.

### Características en los pacientes

La liberación de mesalazina a la mucosa intestinal por vía oral sólo se ve afectada ligeramente por cambios fisiopatológicos como diarrea y el aumento de la acidez intestinal, observados durante la enfermedad inflamatoria intestinal aguda. En los pacientes con un tránsito intestinal acelerado se ha observado una reducción de la absorción sistémica de un 20 - 25% de la dosis diaria. De igual forma se ha observado un incremento de la excreción fecal.

### Posología - Modo de administración

#### Colitis ulcerativa

##### Tratamiento activo de la enfermedad:

*Adultos:* Dosificación individual de cada paciente, hasta 4 g administrados una vez al día.

*Población Pediátrica:* Hay documentación limitada para el efecto en niños (6-18 años).

Se determina de manera individual, comenzando 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 diarios (dosis máxima en adultos)

##### Tratamiento de mantenimiento:

*Adultos:* Dosificación individual. Dosis recomendada, 2 g de mesalazina una vez al día. También puede administrarse en dosis divididas.

*Población Pediátrica:* Hay documentación limitada para el efecto en niños (6-18 años).

Se determina de manera individual, comenzando con 15-30 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 2g diarios (dosis recomendada en adultos)

Generalmente se recomienda que la dosis administrada en niños con un peso corporal de hasta 40 kg sea la mitad de la administrada en adultos; y la dosis normal recomendada en adultos para aquellos niños que pesen más de 40kg.

### Enfermedad de Crohn

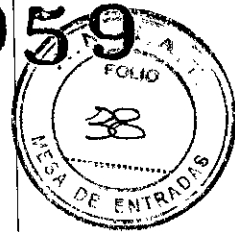
#### Tratamiento activo de la enfermedad

*Adultos:* Dosificación individual de cada paciente, hasta 4 g diarios.

ESV

2959

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS



## PROYECTO DE PROSPECTO

*Población Pediátrica:* Hay documentación limitada para el efecto en niños (6-18 años).

Se determina de manera individual, comenzando 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

*Adultos:* Dosificación individual de cada paciente, hasta 4 g diarios.

*Población Pediátrica:* Hay documentación limitada para el efecto en niños (6-18 años).

Se determina de manera individual, comenzando con 15-30 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4 g diarios (dosis recomendada en adultos)

Generalmente se recomienda que la dosis administrada en niños con un peso corporal de hasta 40 kg sea la mitad de la administrada en adultos; y la dosis normal recomendada en adultos para aquellos niños que pesen más de 40kg.

### **Modo de administración**

*Los gránulos NO se deben masticar.*

El contenido del sobre debe ser vaciado en la lengua y luego ser tragado junto con agua o jugo.

También, para facilitar la ingesta, los gránulos pueden ser disueltos en 50 ml de agua fría. Batir y beber inmediatamente.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a mesalazina, los salicilatos o cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal severa.

### **Precauciones y Advertencias**

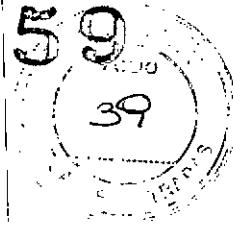
La mayoría de los pacientes que son intolerantes o hipersensibles a la sulfasalazina pueden tomar Pentasa sin riesgo de reacciones similares. No obstante, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes alérgicos a la sulfasalazina (riesgo de alergia a salicilatos). Se deberá interrumpir el tratamiento inmediatamente en caso de síntomas agudos de intolerancia tales como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza intenso y rush.

### Insuficiencia Hepática

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

### Insuficiencia Renal

No se recomienda el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia renal. 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



## PROYECTO DE PROSPECTO

concomitante de otros fármacos nefrotóxicos concomitantes, debe aumentar la frecuencia de monitoreo de la función renal.

### Problemas pulmonares

*Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deberán vigilarse cuidadosamente durante el curso de un tratamiento.*

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad cardíaca inducidas por mesalazina (mio- y pericarditis). Se han descrito muy raramente casos de discrasias sanguíneas graves con mesalazina. Se recomienda realizar análisis sanguíneos para recuento sanguíneo diferencial antes y durante el tratamiento a criterio del médico encargado del tratamiento.

### Tratamiento con drogas Concomitantes:

Tratamiento concomitante con Mesalazina puede aumentar el riesgo de discrasia sanguínea en pacientes recibiendo Azatioprina o 6-Mercaptopurina o Tioguanina. El tratamiento debe ser discontinuado por sospecha o evidencia de estas reacciones adversas.

### Análisis de laboratorio

*Como pauta, se recomiendan las pruebas de seguimiento de 14 días después del inicio del tratamiento, a continuación, dos a tres pruebas a intervalos de 4 semanas. Si los resultados son normales, las pruebas de seguimiento deben llevarse a cabo cada tres meses. Si se presentan síntomas adicionales, estas pruebas deben realizarse inmediatamente.*

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El tratamiento concomitante con mesalazina y azatioprina, o 6-mercaptopurina o tioguanina han mostrado en varios estudios una mayor frecuencia de efectos mielosupresivos y parece existir una interacción, sin embargo, el mecanismo detrás de la interacción no está totalmente establecido. Se recomienda un monitoreo regular de los glóbulos blancos y el régimen de dosificación de tiopurinas debe ajustarse adecuadamente.

También existe una leve evidencia de que la Mesalazina podría disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Pentasa debe utilizarse con precaución durante el embarazo y la lactancia y solo si los potenciales beneficios superan los posibles riesgos según la opinión del médico. *La propia condición subyacente (enfermedad inflamatoria intestinal) puede aumentar los riesgos para el resultado del embarazo*

#### *Embarazo*

La mesalazina atraviesa la barrera placentaria y su concentración en el plasma del cordón umbilical es menor que la concentración en el plasma materno. El metabolito



**PROYECTO DE PROSPECTO**

acetil mesalazina se encuentra en concentraciones similares en el cordón umbilical y el plasma materno.

Los estudios sobre mesalazina oral en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto del embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto o desarrollo postnatal.

No hay estudios adecuados, bien controlados de PENTASA en mujeres embarazadas.

Publicaciones limitadas de datos en humanos muestran un no aumento en la tasa de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una mayor tasa de parto prematuro, muerte fetal, y bajo peso al nacer; Sin embargo, estos resultados adversos del embarazo también se asocian 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 solo caso, luego de uso de altas dosis de mesalazina (2-4g via oral) por un largo periodo durante el embarazo, se reportó insuficiencia renal en un neonato.*

**Lactancia**

La mesalazina es excretada en la leche materna. La concentración de mesalazina en la leche materna es menor que en la sangre materna, mientras que el metabolito (acetil-mesalazina) aparece en concentraciones similares o mayores. La experiencia en el uso oral de mesalazina en mujeres lactantes es limitada.

No han sido llevado a cabo estudios controlados con Pentasa durante la lactancia. Las reacciones de hipersensibilidad como la diarrea en el lactante no se pueden excluir. Si el bebé desarrolla diarrea, la lactancia debe suspenderse.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No se han realizado estudios sobre la influencia de Pentasa en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, sin embargo no es probable que el tratamiento con Pentasa afecte la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

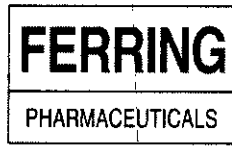
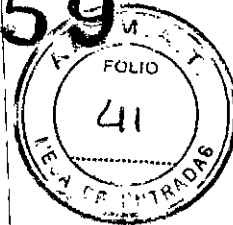
**Reacciones adversas**

*Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los estudios clínicos fueron diarrea, nausea, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos y rash.*

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosa.

Clasificación por órganos y sistemas según MedDRA	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raro (<1/10000)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Eosinofilia (como parte de una reacción alérgica) Hemograma alterado (anemia, anemia aplásica, leucopenia (incluida granulocitopenia y neutropenia), trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmune			Reacción de hipersensibilidad alérgica incluyendo exantema, reacción

ESV



**PROYECTO DE PROSPECTO**

			anafiláctica, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (SJS)
			Fiebre de Drogas
Trastornos del sistema nerviosos	Dolor de cabeza	Mareos	Neuropatía periférica
Trastornos cardíacos		Mio- y 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 y vómitos	Aumento de la amilasa, pancreatitis aguda*, flatulencias	Pancolitis
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas, parámetros colestásicos y bilirrubina, hepatotoxicidad (incluida hepatitis*, hepatitis colestásica, cirrosis y fallo hepático)
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Rash (incluida urticaria y rash eritematosos)		Alopecia reversible
Trastornos del tejido conectivo, óseo y musculoesquelético			Mialgia, artralgia, reacciones del tipo lupus eritematoso
Trastornos renales y urinarios			Función renal impedida (incluida nefritis intersticial aguda y crónica, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, decoloración de la orina)
Trastornos del sistema reproductivo			Oligoespermia (reversible)

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

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

**Reporte de sospechas de reacciones adversas**

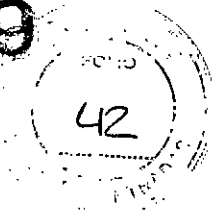
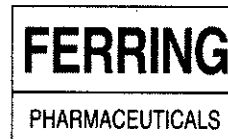
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del

*[Signature]*  
**LABORATORIOS FERRING S.A.**  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI  
 M.N. 10850

*[Signature]*  
**GISELLE M. PISETTA**  
 APODERADO\*  
 Laboratorios Ferring S.A.

NSB

2959



## PROYECTO DE PROSPECTO

medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

### Sobredosificación

#### *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:*

La experiencia clínica con sobredosis de Pentasa que no indique toxicidad renal o hepática, es limitada. Como PENTASA es un amino salicilato, pueden ocurrir los síntomas de toxicidad por salicilato. Los síntomas de toxicidad por sobredosis de salicilato están bien 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 en el hospital incluye la monitorización cuidadosa de la función renal.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:(011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas:(011) 4654-6648 / 4658-7777

### Presentaciones

30 sobres con material de aluminio en un estuche.

### Condiciones de conservación y almacenamiento

Pentasa granulados de liberación prolongada 4 g debe ser mantenido a una temperatura por debajo de los 25°C en su empaque original.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.885

Importado por Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.

Fabricado en Suiza: Ferring International Center S.A., Chemin de la Vergognausaz 50, 1162 Saint Prex, Suiza.

ESV