

Pentasa®

(mesalazina)

Gránulos de liberación prolongada, 1 g y 2 g

Comprimidos de liberación prolongada, 500 mg

Supositorios de liberación prolongada, 1 g

Suspensión rectal, enema, 1 g / 100 ml

Ficha Técnica de Producto

Nombre del Producto Medicinal

- ☐ PENTASA comprimidos de liberación prolongada 500 mg
- ☐ PENTASA comprimidos de liberación prolongada, 1 g
- ☐ PENTASA suspensión rectal (enema), 1 g
- ☐ PENTASA Sobres, Gránulos de liberación prolongada, 1 g
- ☐ PENTASA Sobres, Gránulos de liberación prolongada, 2 g
- ☐ PENTASA supositorios de liberación prolongada 1 g

Composición Cualitativa y Cuantitativa

- ☐ Cada comprimido contiene 500 mg ó 1 g de mesalazina.
- ☐ Cada sobre contiene 1 g ó 2 g de mesalazina.
- ☐ Cada supositorio contiene 1 g de mesalazina.
- ☐ Cada suspensión rectal contiene 1 g, 2 g ó 4 g de mesalazina.

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

Forma Farmacéutica

Formulaciones Orales:

- ☐ Comprimidos de liberación prolongada 500 mg
- ☐ Comprimidos de liberación prolongada 1 g
- ☐ Gránulos de liberación prolongada 1 g
- ☐ Gránulos de liberación prolongada 2 g

Aspecto de PENTASA comprimidos de liberación prolongada 500 mg: Comprimidos blanco grisáceos a marrón pálido, moteados, redondos. Presentan una

ranura de corte e inscripciones: 500 mg en un lado y PENTASA en el otro lado.

Aspecto de PENTASA comprimidos de liberación prolongada 1 g: Comprimidos blanco grisáceos a marrón pálido, moteados, ovalados. Presentan las mismas inscripciones a ambos lados: PENTASA.

Aspecto de PENTASA Sachet, gránulos de liberación prolongada 1 g y 2 g: Gránulos blanco grisáceos a marrón blancuzco pálido

Formulaciones Rectales:

- ☐ Supositorios 1 g
- ☐ Suspensión rectal 1 g

Aspecto de PENTASA supositorios 1 g: Supositorios blanco a amarronados, moteados, oblongos.

Aspecto de PENTASA suspensión rectal 1 g, 2 g y 4 g: Suspensión blanca a ligeramente amarillenta con un valor de pH entre 4.4 y 5.0

Particularidades Clínicas

Indicaciones Terapéuticas

- ☐ Comprimidos de liberación prolongada de 500 mg y de 1 g, gránulos de liberación prolongada por 1 g y por 2 g:

colitis ulcerativa (1-19) y enfermedad de Crohn (20-44).

- ☐ Supositorios 1 g:

Tratamiento de la proctitis ulcerativa (45-53).

- ☐ Suspensión rectal 1 g:

Tratamiento de la proctosigmoiditis ulcerativa y de la colitis de colon izquierdo. (54-74)

Posología y Administración

Comprimidos de liberación prolongada de 500 mg y de 1 g, gránulos de liberación prolongada de 1 g y de 2 g

Los comprimidos y los gránulos de Pentasa no deben ser masticados. Para facilitar la deglución de los comprimidos, éstos pueden dispersarse en 50 ml de agua fría (90). Agitar y beber inmediatamente. El contenido del sobre debería ser vaciado sobre la lengua y luego tragado con algo de agua o jugo.

Colitis ulcerativa:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Adultos: Dosificación individualizada, de hasta 4 g diarios en dosis divididas (1-19).

Tratamiento de mantenimiento:

Adultos: Dosificación individualizada. La dosis recomendada es de 2 g de mesalazina una vez al día. También puede administrarse en dosis divididas. (1-19)

Enfermedad de Crohn:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Adultos: Dosificación individualizada, de hasta 4 g diarios en dosis divididas. (20-44)

Tratamiento de mantenimiento:

Adultos: Dosificación individualizada, de hasta 4 g diarios en dosis divididas. (1-19)

Población pediátrica: (75)

Sólo existe documentación limitada sobre el efecto en niños (entre los 6 y los 18 años de edad).

Colitis Ulcerativa:

Niños de 6 ó más años de edad: Debe determinarse de manera individualizada, iniciando con 30 a 50 mg / kg / día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg / kg / día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4 g / día (dosis máxima en adultos).

Tratamiento de mantenimiento: Debe determinarse de manera individualizada, iniciando con 15 a 30 mg / kg / día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 2 g / día (dosis máxima en adultos).

Enfermedad de Crohn:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Niños de 6 ó más años de edad: Debe determinarse de manera individualizada, iniciando con 30 a 50 mg / kg / día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg / kg / día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4 g / día (dosis máxima en adultos).

Tratamiento de mantenimiento:

Niños de 6 ó más años de edad: Debe determinarse de manera individualizada, iniciando con 15 a 30 mg / kg / día en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 4 g / día (dosis máxima en adultos).

En general, se recomienda que a niños con un peso corporal de hasta 40 kg se les administre la mitad de la dosis que se usa en adultos y que si pesa más de 40 kg se use la dosis normal en adultos. (76-89).

Supositorios 1 g, Suspensión rectal de 1 g, 2 g y 4 g

Se recomienda una visita al baño antes de la administración de los enemas y supositorios. Véanse instrucciones separadas para su uso.

Agitar bien el envase del enema antes de su uso. El enema está protegido por un sobre de aluminio y debería ser utilizado inmediatamente una vez que éste se ha abierto.

1 supositorio, 1 a 2 veces al día. (45-53)

1 enema al momento de acostarse (54-59,61-64,66-74)

Población Pediátrica (75)

Existe escasa experiencia sobre y sólo se dispone de documentación limitada sobre el efecto en niños.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la mesalazina o a alguno de los excipientes (91), o a los salicilatos (92).

Insuficiencia hepática o renal severas. (93-96)

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 precaución cuando se trate a pacientes alérgicos a la sulfasalazina (riesgo de alergia de los salicilatos). (18; 43). 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 (97).

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 (97) 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. (95; 96)

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deben monitorearse cuidadosamente durante el curso del tratamiento (97).

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 0, 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. (97)

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En varios estudios sobre el tratamiento combinado con PENTASA y azatioprina ó 6-mercaptopurina se ha observado una mayor frecuencia de efectos mielosupresores (97) y parece que 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. (98-101)

Existe una débil evidencia de que la mesalazina puede disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina (97).

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.

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 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. (102-105). 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. (97)

Se han reportado casos de desórdenes hematológicos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) en recién nacidos de madres que estaban siendo tratadas con PENTASA. (95, 105-120)

En un caso individual, luego del uso de largo plazo de altas dosis de mesalazina (2 a 4 g, por vía oral) durante el embarazo, se ha reportado insuficiencia renal en un neonato (97).

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. La experiencia sobre el uso de mesalazina por vía oral en mujeres en período de lactancia es limitada. 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. (102-104, 122) Si un lactante desarrollara diarrea, debe discontinuarse la lactancia (97)

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Es improbable que el tratamiento con PENTASA afecte la capacidad para conducir o utilizar maquinarias.

Efectos indeseables

Las reacciones adversas que más frecuentemente se han visto en los estudios clínicos fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, cefaleas, vómitos y rash. (95)

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosa.

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

Frecuencia de los efectos adversos, basada en los estudios clínicos y los reportes de vigilancia post-comercialización: (123-134)

MeDRA Sistema de Órganos	Común (1 a 10%)	Raro (0.01 a 0.1%)	Muy raro (< 0.01%)	Se desconoce
Desórdenes del sistema linfhemático			eosinofilia (como parte de una reacción alérgica) [135], alteración del recuento de glóbulos (anemia, anemia aplásica, leucopenia (incluyendo granulocitopenia y neutropenia (97)) trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia	
Desórdenes del sistema inmunitario			pancolitis (97)	reacción de hipersensibilidad
Desórdenes del sistema nervioso	cefaleas	mareos (97)	neuropatía periférica	
Desórdenes cardíacos		mio-* y pericarditis*		
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales			reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo (97), alveolitis alérgica, eosinofilia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltrados pulmonares, neumonitis)	
Desórdenes gastrointestinales	diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos	incremento de la amilasa, pancreatitis*, flatulencias (97)		
Desórdenes hepatobiliares			aumento de las enzimas hepáticas, parámetros de colestasis (97) y de la bilirrubina, hepatotoxicidad (incluyendo hepatitis*, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática)	
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	rash (incluyendo urticaria, rash eritematoso)		alopecia	
Desórdenes músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseo			mialgia, artralgia, reacciones tipo lupus eritematoso [136]	
Desórdenes renales y urinarios			Insuficiencia renal (incluyendo nefritis intersticial* aguda y crónica, síndrome nefrótico), insuficiencia renal completa (97) modificación de la coloración de la orina	
Desórdenes del sistema reproductivo			Oligospermia (reversible) (97)	
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 (137). Es importante mencionar que varios de estos desórdenes pueden ser atribuidos a la enfermedad inflamatoria intestinal en sí misma. (134)

Sobredosificación

Experiencia aguda en animales:

Dosis individuales por vía oral de hasta 5 g / kg en cerdos o dosis individuales intravenosas de 920 mg / kg en ratas no han sido letales. (134;138)

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 (97). Ha habido reportes de pacientes recibiendo dosis de 8 gramos al día durante 1 mes sin experimentar eventos adversos. (123)

Manejo de la sobredosis en humanos:

Tratamiento sintomático en un hospital. Monitoreo estrecho de la función renal. (139)

Propiedades Farmacológicas

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. (140)

Sobre la base de los resultados clínicos, el valor terapéutico de la mesalazina luego de su administración tanto oral como 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. (141)

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. (140)

PENTASA gránulos y comprimidos de liberación prolongada consisten en microgránulos de mesalazina recubiertos de etilcelulosa. Luego de la administración y la desintegración de los comprimidos, la mesalazina es continuamente liberada desde los microgránulos individuales a lo largo del tracto gastrointestinal, bajo cualquier condición de pH entérico. (142, 143)

Los microgránulos ingresan el duodeno dentro de la hora de la administración, independientemente de la ingesta simultánea de alimentos. El tiempo promedio de tránsito a través del intestino delgado es de aproximadamente 3 a 4 horas en voluntarios sanos. (144, 145)

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 se ha demostrado que los enemas alcanzan y cubren el colon descendente. (63; 74; 146)

Biotransformación

La mesalazina es metabolizada pre-sistémicamente por la mucosa intestinal y sistémicamente en el hígado a N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina). (147, 148) También ocurre algo de acetilación a través de la acción de bacterias colónicas. (149) La acetilación parece ser independiente del fenotipo acetilador del paciente. (150)

Se piensa que la acetil-mesalazina es clínica y toxicológicamente inactiva, aunque aún no ha sido confirmado. (151, 152)

Absorción

Sobre la base de los datos de recuperación en orina de voluntarios sanos, 30 al 50% de la dosis ingerida es absorbida luego de la administración oral, predominantemente por el intestino delgado. (65, 153-160)

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. (154) 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.

La relación metabólica de acetil-mesalazina y mesalazina en plasma luego de la administración oral, está en el rango de 3.5 a 1.3 para dosis diarias de 500 mg x 3 y 2 g x 3, respectivamente, implicando una acetilación dosis dependiente, la cual podría estar sujeta a saturación. (65, 153; 154; 157-159)

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. (157; 159)

El tránsito y la liberación de la mesalazina luego de la administración oral son independientes de la ingesta simultánea de alimentos, mientras que la absorción sistémica se reduce. (144, 161)

La absorción luego de la administración rectal es baja y depende de la dosis, la formulación y la extensión de la distribución. (162, 163) 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 alrededor del 15-20% de la dosis es absorbida luego de la administración de los enemas.

Distribución

La ligadura a proteínas para la mesalazina es de aproximadamente 50% y para la acetil-mesalazina, es de alrededor del 80%. (166)

Eliminación

La vida media plasmática de la mesalazina pura es de aproximadamente 40 minutos y para la acetil-mesalazina, de aproximadamente 70 minutos. (147, 161, 167) Debido a la liberación continua de mesalazina a partir de PENTASA a lo largo del tracto gastrointestinal, la vida media de eliminación no puede ser determinada luego de la administración oral. Sin embargo, el estado estacionario se alcanza luego de un período de tratamiento de 5 días bajo administración oral. (160)

Ambas sustancias son excretadas con la orina y las heces.

La excreción urinaria consiste principalmente en acetil-mesalazina. (65, 147, 153, 160, 168, 169)

Pacientes de características particulares

La liberación de mesalazina a la mucosa intestinal luego de la administración oral sólo se afecta ligeramente por cambios fisiopatológicos tales como diarrea y acidez intestinal incrementada, los cuales se observan durante la enfermedad inflamatoria intestinal activa. En pacientes con tránsito intestinal acelerado se ha observado una reducción de la absorción sistémica de un 20-25% de la dosis diaria. (169) Del mismo modo, se ha observado un incremento correspondiente en la excreción fecal. (169)

Se ha demostrado que la absorción sistémica luego de la administración de PENTASA enemas está significativamente disminuida en pacientes con colitis ulcerativa activa, en comparación con aquellos en remisión. (170)

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.

Información pre-clínica de seguridad

Los efectos nefrotóxicos se han demostrado en todas las especies estudiadas. En general, la dosis tóxica en animales excede la dosis utilizada en humanos por un factor 5 a 10. (138)

No se ha observado toxicidad significativa asociada con el tracto gastrointestinal, hígado ni con el sistema hematopoyético. (138)

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. (138)

Particularidades Farmacéuticas

Lista de excipientes

Comprimidos de liberación prolongada 500 mg y 1 g

-  Estearato de magnesio
-  Talco
-  Etilcelulosa
-  Povidona
-  Celulosa microcristalina

Gránulos de liberación prolongada de 1 g y 2 g:

Etilcelulosa

Povidona¹

Supositorios 1 g

-  Estearato de magnesio
-  Talco
-  Povidona
-  Macrogol 6000

Suspensión rectal 1 g, 2 g, 4 g

-  Edetato disódico dihidratado
-  Metabisulfito de sodio
-  Acetato de sodio trihidrato
-  Agua purificada
-  Ácido clorhídrico para ajuste de pH

¹ Está en curso un cambio en la formulación. Los excipientes antes del cambio son: etilcelulosa y celulosa microcristalina.

Incompatibilidades

No se conocen.

Vida útil

- ☐ Comprimidos de liberación prolongada de 500 mg y 1 g: 3 años (171)
- ☐ Gránulos de liberación prolongada de 1 g y 2 g: 2 años (172, 173)
- ☐ Supositorios 1 g: 3 años (174, 175)
- ☐ Suspensión rectal 1 g: 2 años (176)

Precauciones especiales para almacenamiento

- ☐ Comprimidos de liberación prolongada de 500 mg y 1 g: Consérvese a menos de 30°C. Manténgase en el envase original, dado que el producto es sensible a la luz (177, 178)
- ☐ Gránulos de liberación prolongada de 1 g y 2 g: Consérvese a menos de 30°C. Manténgase en el envase original, dado que el producto es sensible a la luz. (172, 173)
- ☐ Supositorios 1 g: Consérvese a temperatura ambiente (por debajo de 30°C). Manténgase en el envase original, dado que el producto es sensible a la luz. (174, 175)
- ☐ Suspensión rectal 1 g: Consérvese por debajo de los 25°C. No congelar. Manténgase en el envase original, dado que el producto es sensible a la luz. (176)

Naturaleza y contenidos de los envases

- ☐ Comprimidos de liberación prolongada de 500 mg y 1 g: Blisters de aluminio / aluminio, cada uno de los cuales contiene 10 comprimidos.

- ☐ Gránulos de liberación prolongada de 1 g y 2 g: Sobres de aluminio envasados de manera individual (unidosis).

- ☐ Supositorios 1 g: Blisters de aluminio / aluminio, cada uno de los cuales contiene 5 o 7 supositorios.

- ☐ Suspensión rectal (Enema) 1 g: Pomos de polietileno con una punta con una válvula para aplicación rectal. Los pomos se proveen en sobres de aluminio en atmósfera de nitrógeno.

Puede ser que no todos los contenidos por unidad de venta se comercialicen.

Instrucciones para su uso / manipulación

No hay requerimientos especiales.

Cualquier producto no utilizado o residuo debe descartarse según los requerimientos locales

Nótese que esta ficha técnica es corporativa y las condiciones de prescripción pueden variar localmente según lo aprobado por la Autoridad Sanitaria Nacional.

Sírvase consultar la información local para mayor seguridad.

CCDS2011.06.v01

Referencias

- 1 Munakata A, Yoshida Y, Muto T, Tsuchiya S, Fukushima T, Hiwatashi N, et al. Double-blind comparative study of sulfasalazine and controlled-release mesalazine tablets in the treatment of active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995 Nov;30 Suppl 8:108-11.
- 2 Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993 Aug;88(8):1188-97.
- 3 Ferring. An Open, Randomised, Multicentre Study comparing Efficacy, Acceptability and Safety of b.i.d. versus q.i.d dosing of 4 g/day Pentasa® Sachet prolonged release granules versus q.i.d. dosing of 4 g/day Pentasa® prolonged release tablets in the Treatment of Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis. Clinical Study Report no Pen/UCO-01. 2009.
- 4 Safdi M, et al. Controlled-release mesalazine capsules for the treatment of ulcerative colitis: Final results of a multicentre open-label trial. *Am J Gastroenterol* 1991;86(9):1361.
- 5 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004 Jul;99(7):1371-85.
- 6 Wolfe MM, et al. Therapy of Digestive Disorders - A companion to Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease. Saunders; 2000.
- 7 Johnson S, et al. Treatment failure as an efficacy measure in a trial of Pentasa for active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85(9):1279.
- 8 Ferring. Ferring PINCE Study. 2009.
- 9 Mulder C, et al. Double-blind comparison of prolonged-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998;95(6):1449-53.
- 10 Campieri M, et al. Prolonged-release 5-aminosalicylic acid (Pentasa) versus sulphasalazine (SASP) in the maintenance of treatment of ulcerative colitis. *Scand J of Gastroenterology* 1989;24(suppl. 158):130.
- 11 Desideri S, et al. Two different oral formulations of 5-ASA in maintenance of UC. 1991.
- 12 Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, Blok P, Ferwerda J, Meuwissen SG, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995 Nov;7(11):1025-30.
- 13 Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci* 1995 Feb;40(2):296-304.
- 14 Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000544.
- 15 Record CO, Macrae K. Mesalazine versus olsalazine for prophylaxis of ulcerative colitis relapse. *Lancet* 1992 Dec 12;340(8833):1468.
- 16 Riley SA. What dose of 5-aminosalicylic acid (mesalazine) in ulcerative colitis? *Gut* 1998 Jun;42(6):761-3.
- 17 Odes HS. 5-Aminosalicylic acid, 1,000-mg caplets versus 500-mg tablets, in maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997 Jun;24(4):287-8.
- 18 Di Paolo MC, Paoluzi OA, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, et al. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Dig Liver Dis* 2001 Oct;33(7):563-9.
- 19 Dignass, Axel U. Mesalamine Once Daily Is More Effective Than Twice Daily in Patients With Quiescent Ulcerative Colitis. *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2009;7:762-769
- 20 Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1993 May;104(5):1293-301.
- 21 Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 May;2(5):379-88.
- 22 Lochs H, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalazine (Pentasa) in comparison to placebo. *Gastroenterology* 1997;112(A1027).
- 23 Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004 Sep;127(3):730-40.
- 24 Froehlich F, Juillerat P, Felley C, Mottet C, Vader JP, Burnand B, et al. Treatment of postoperative Crohn's disease. *Digestion* 2005;71(1):49-53.
- 25 Ardizzone S, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease: Results of Randomized Controlled Trial. *Gut* 2004;53 Suppl VI A50.
- 26 Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004 Sep;127(3):723-9.

27 Korelitz B, et al. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2-year multicenter trial. *Gastroenterology* 1998;114(A1011).

28 Alves A, Panis Y, Joly F, Pocard M, Lavergne-Slove A, Bouhnik Y, et al. Could immunosuppressive drugs reduce recurrence rate after second resection for Crohn disease? *Inflamm Bowel Dis* 2004 Sep;10(5):491-5.

29 Brignola C, Cottone M, Pera A, Ardizzone S, Scribano ML, De FR, et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 1995 Feb;108(2):345-9.

30 Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003 Feb;17(1):63-73.

31 Hanauer S. Can we prevent the inevitable? The use of 6-mercaptopurine or mesalamine to prevent postoperative recurrence in patients with Crohn disease. *Evidence-Based Gastroenterology* 2005;6(1):17-9.

32 Bondesen SaTDDG. Mesalazine (Pentasa) as prophylaxis in Crohn's disease. A multicenter, controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1991;26(Suppl. 183):68.

33 Sutherland LR, et al. 5-aminosalicylic acid (Pentasa) in the maintenance of remission of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108.

34 Achkar JP, Hanauer SB. Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence. *Am J Gastroenterol* 2000 May;95(5):1139-46.

35 Travis SP. Which 5-ASA? *Gut* 2002 Oct;51(4):548-9.

36 Biancone L, Tosti C, Fina D, Fantini M, De NF, Geremia A, et al. Review article: maintenance treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Jun;17 Suppl 2:31-7.

37 Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996 Mar;110(3):688-93.

38 Hanauer SB, Krawitt EL, Robinson M, Rick GG, Safdi MA. Long-term management of Crohn's disease with mesalamine capsules (Pentasa). Pentasa Crohn's Disease Compassionate Use Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993 Sep;88(9):1343-51.

39 Gendre JP, Mary JY, Florent C, Modigliani R, Colombel JF, Soule JC, et al. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology* 1993 Feb;104(2):435-9.

40 Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, Fedorak RN, Poleski M, Dallaire C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-

blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997 Apr;112(4):1069-77.

41 Brignola C, Iannone P, Pasquali S, Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992 Jan;37(1):29-32.

42 Schreiber S, Howaldt S, Raedler A. Oral 4-aminosalicylic acid versus 5-aminosalicylic acid slow release tablets. Double blind, controlled pilot study in the maintenance treatment of Crohn's ileocolitis. *Gut* 1994 Aug;35(8):1081-5.

43 Mulder CJ, Tytgat GN, Dekker W, Terpstra IJ. Pentasa in lieu of sulfasalazine. *Ann Intern Med* 1988 Jun;108(6):911-2.

44 Harrell LE, Hanauer SB. Mesalamine derivatives in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004 Jun;33(2):303-x.

45 Brown J, Haines S, Wilding IR. Colonic spread of three rectally administered mesalazine (Pentasa) dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 Aug;11(4):685-91.

46 D'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, Bianchi PG, Pera A, Prantera C, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a doubleblind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol* 1998 May;93(5):799-803.

47 D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, Lancia C, Quattrone P, Giannattasio F, et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990 Sep;85(9):1079-82.

48 Florent C, et al. Study of efficacy of the one daily application of Pentasa suppository 1 g versus two daily application of Rowasam suppository 500 mg in the treatment of acute cryptogenic proctitis. 1994. Report No.: Supp 194/01.

49 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 Dec;11(6):1053-7.

50 Lucidarme D, Marteau P, Foucault M, Vautrin B, Filoche B. Efficacy and tolerance of mesalazine suppositories vs. hydrocortisone foam in proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 Apr;11(2):335-40.

51 Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998 Feb;42(2):195-9.

52 Ngo Y, Gelinet JM, Ivanovic A, Kac J, Schenowitz G, Vilotte J, et al. [Efficacy of a daily application of mesalazine

(Pentasa) suppository with progressive release, in the treatment of ulcerative proctitis. A double-blind versus placebo randomized trial]. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16(10):782-6.

53 Williams CN, Haber G, Aquino JA. Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using 99mTc-labeled 5-ASA suppositories. *Dig Dis Sci* 1987 Dec;32(12 Suppl):71S-5S.

54 Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987 Jun;92(6):1894-8.

55 Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzocchi G, Brignola C, Sarti F, Franzin G, et al. Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet* 1981 Aug 8;2(8241):270-1.

56 Mulder CJ, Tytgat GN, Wiltink EH, Houthoff HJ. Comparison of 5-aminosalicylic acid (3 g) and prednisolone phosphate sodium enemas (30 mg) in the treatment of distal ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind trial. *Scand J Gastroenterol* 1988 Oct;23(8):1005-8.

57 Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der HH, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 Jun;8(6):549-53.

58 Ferring. A comparative study of systemic absorption of two formulations of mesalazine enema 1g and foam (1 g/application). Ferring study report PENTAMOUKIN93/02. 2009.

59 Willoughby CP, Campieri M, Lanfranchi GA, Truelove SC, Jewell DP. 5-Aminosalicylic acid (Pentasa) in enema form for the treatment of active ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol* 1986;18:15-7.

60 Ferring. Ferring study report PASTBI01. 2009.

61 Ferring. Efficacy and safety of Pentasa enema in the treatment of left-sided ulcerative colitis: Compassionate program. Ferring study report PAPR0004. 2009.

62 Ferring. Ferring study " Efficacy and safety of Pentasa enema in the treatment of acute exacerbations of ulcerative proctosigmoiditis Ferring study PAPR 001. 2009.

63 van Buul T, et al. Retrograde spreading of three rectally administered mesalazine (Pentasa) dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:247-51.

64 Ferring. Ferring study report of Ferring study PPL 104. Colonic spreading of of three rectally administered mesalazine dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy. 2009.

65 Ferring. Ferring Study Report (Ghist-Brocades 84-PTA-01, Van Tongeren et al). A study to compare the bioavailability of Pentasa® tablets with that of SASP in healthy volunteers. 1984.

66 Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Brignola C, Tampieri M, Iannone P, et al. Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 1991 Aug;32(8):929-31.

67 Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995 Jun;9(3):293-300.

68 Kam L, Cohen H, Dooley C, Rubin P, Orchard J. A comparison of mesalamine suspension enema and oral sulfasalazine for treatment of active distal ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 1996 Jul;91(7):1338-42.

69 Friedman LS, Richter JM, Kirkham SE, DeMonaco HJ, May RJ. 5-Aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: a randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1986 Jun;81(6):412-8.

70 Campieri M, Corbelli C, Gionchetti P, Brignola C, Belluzzi A, Di FG, et al. Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enema in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1992 Dec;37(12):1890-7.

71 Topical 5-aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. A randomized, double-blind multicenter trial. Danish 5-ASA Group. *Dig Dis Sci* 1987 Jun;32(6):598-602.

72 Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, Van HR, Cortot A, Viteau JM, et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995 Oct;9(5):557-62.

73 Bianchi PG, Ardizzone S, Petrillo M, Fasoli A, Molteni P, Imbesi V. Low Pentasa dosage versus hydrocortisone in the topical treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1995 May;90(5):736-9.

74 van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Jun;10(3):327-32.

75 Ferring. Final assessment report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No 1901/2006, as amended. 2009. Report No.:DK/W/001/pdWS/001.

76 Cezard JP, et al. Oral mesalamine (PENTASA) as maintenance treatment in paediatric Crohn's disease patients with recently induced remission. A multicenter placebo controlled study. *J.Ped.Gastroenterol.* 22[430A]. 1996. Ref Type: Journal (Full)

77 D'Agata ID, et al. Mesalamine in paediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. *Inflamm Bowel Dis* 2, 229-235. 1996. Ref Type: Journal (Full)

78 The Danish Paediatric Society. Recommendations for diagnosis and treatment of IBD (partly translated). <http://www.paediatridk/vejledninger/documents/IBDforloebeskrivelse-20030000.pdf> 2007 January 5

- 79 The Norwegian Paediatric Society. Inflammatory Bowel Diseases (partly translated). <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=93561&subid=0>
- 80 The Crohn's & Colitis Foundation of America. Treating Children and Adolescents. <http://www.ccfa.org/info/treatment/kidsmeds> 2007 January 5
- 81 The Mayo Clinic. Ulcerative Colitis, Treatment Options. <http://www.mayoclinic.org/ulcerative-colitis/children.html> 2007 January 5
- 82 Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1989 Dec;3(6):597-603.
- 83 Escher JC, Taminiu JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003 Jan;9(1):34-58.
- 84 Cuffari C, Dubinsky M, Darbari A, Sena L, Baldassano R. Crohn's jejunoileitis: the pediatrician's perspective on diagnosis and management. *Inflamm Bowel Dis* 2005 Jul;11(7):696-704.
- 85 Greifer MK, Markowitz JF. Update in the treatment of paediatric ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother* 2006 Oct;7(14):1907-18.
- 86 Tung J, Loftus EV, Jr., Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ, III, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006 Dec;12(12):1093-100.
- 87 Fallingborg J, Christensen LA, Ingeman-Nielsen M, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, et al. Measurement of gastrointestinal pH and regional transit times in normal children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990 Aug;11(2):211-4.
- 88 Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993 Aug;17(2):186-92.
- 89 Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN, et al. Bioavailability of 5-aminosalicylic acid from slow release 5-aminosalicylic acid drug and sulfasalazine in normal children. *Dig Dis Sci* 1993 Oct;38(10):1831-6.
- 90 Ferring. Development Report: Release of mesalazine from Pentasa p.r.tablets 500 mg after dispersion in water. 2002 Jun 7. Report No.: DR-PD-0010.01.
- 91 CMD(h) ANNOTATED QRD TEMPLATE FOR MR/DC PROCEDURES. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Templates/QRD/QRD_Annot_template_2009_06_Rev4-Clean.pdf 2009 June 4
- 92 Martindale - The Complete Drug Reference - Monographs - Mesalazine. <http://csi.micromedex.com/DKS/DATA/MT/MTM16887-a.HTM?Top=Yes> 2009 May 23
- Ferring Pharmaceuticals A/S PENTASA® CCDS 2009/12 Version 09 Attachment 3, GU-R-0011.02 Company Core Data Sheet Page 29 (34)
- 93 de Jong DJ, Tielen J, Habraken CM, Wetzels JF, Naber AH. 5-Aminosalicylates and effects on renal function in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005 Nov;11(11):972-6.
- 94 Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007 May;13(5):629-38.
- 95 Wittendorf J, et al. Investigator's brochure. 1999 May 1.
- 96 Pedersen J. Mesalazine (PENTASA) Renal safety status report. A literature review.15-7-1999. Ferring A/S. Ref Type: Unpublished Work
- 97 Ferring. P-RMS – Final assessment report – procedure number UK/H/PSUR/0052/001. 2011-08-24
Ref Type: Generic
- 98 Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995 Apr;39(4):456-9.
- 99 Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager JP, Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: an in vivo study in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Jan;16(1):79-85.
- 100 Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, Mays DC, Loftus EV, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001 Nov;49(5):656-64.
- 101 de Boer NK, Wong DR, Jharap B, de GP, Hooymans PM, Mulder CJ, et al. Dosedependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. *Am J Gastroenterol* 2007 Dec;102(12):2747-53.
- 102 Ambrosius CL, Rasmussen SN, Hansen SH, Bondesen S, Hvidberg EF. Salazosulfapyridine and metabolites in fetal and maternal body fluids with specialreference to 5-aminosalicylic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66(5):433-5.
- 103 Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 May;73(5):399-402.
- 104 Klotz U, Harings-Kaim A. Negligible excretion of 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1993 Sep 4;342(8871):618-9.
- 105 Schaefer C, Peters P, Miller R. Drugs During Pregnancy and Lactation. 2007.
- 106 Ferring. 5-Aminosalicylic acid: 104-week chronic toxicity and carcinogenicity study in rats by dietary administration (carcinogenicity phase). Internal Report, Proj. No. 83353, 1991.

1991. Ref Type: Generic Ferring Pharmaceuticals A/S PENTASA® CCDS 2009/12 Version 09 Attachment 3, GU-R-0011.02 Company Core Data Sheet Page 30 (34)
- 107 Ferring. Mutagenicity testing of 5-aminosalicylic acid (mesalamine). Toxicology Report. Ref Type: Generic
- 108 Ferring. Micronucleus test on mice. Internal Report, Lab. No.: 10323,1983. 1983. Ref Type: Generic
- 109 Filler R. Perinatal and postnatal study with Pentasa, 5-aminosalicylic acid (mesalazine), in rats. Toxicology Report. Study. No.:G-3044.004. 1989. Ref Type: Generic
- 110 Keller K. Teratology study of 5-aminosalicylic acid (mesalazine) in rats. Toxicology Report Study. No.:G-3044.001. 1989. Ref Type: Generic
- 111 Keller K. Rabbit teratology study of Pentasa, 5-aminosalicylic acid (mesalazine). Toxicology Report. Study No.:G-3044.002. 1989. Ref Type: Generic
- 112 Smith S, Farrell D. 5-Aminosalicylic acid: A 104-week dietary carcinogenicity study in mice. Internal Report, Proj. No.: 83353, 1992. 1992. Ref Type: Generic
- 113 Voogd CE, Van der Stel JJ, Jacobs JJ. On the mutagenic action of some enzyme immunoassay substrates. J Immunol Methods 1980;36(1):55-61.
- 114 York R. Fertility study of 5-aminosalicylic acid (mesalamine) in Sprague-Dawley CD rats. Toxicology Report. Study. No.:G-3044.003. 1989. Ref Type: Generic
- 115 Norgaard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. Gut 2003 Feb;52(2):243-7.
- 116 Global Pharmacovigilance F. Clinical Expert Statement, Foetal exposure to Pentasa, 2007. 2007. Ref Type: Generic
- 117 Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. Aliment Pharmacol Ther 1998 Nov;12(11):1101-8.
- 118 Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. Gastroenterology 1993 Oct;105(4):1057-60.
- 119 Mottet C, Juillerat P, Gonvers JJ, Froehlich F, Burnand B, Vader JP, et al. Pregnancy and Crohn's disease. Digestion 2005;71(1):54-61.
- 120 av-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologa M, Pastuszak A, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. Gastroenterology 1998 Jan;114(1):23-8. Ferring Pharmaceuticals A/S PENTASA® CCDS 2009/12 Version 09 Attachment 3, GU-R-0011.02 Company Core Data Sheet Page 31 (34)
- 121 Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001 Sep;108(3):776-89.
- 122 Silverman DA, Ford J, Shaw I, Probert CS. Is mesalazine really safe for use in breastfeeding mothers? Gut 2005 Jan;54(1):170-1.
- 123 Ferring. Global Pharmacovigilance Adverse Event database. 2008. Ref Type: Data File
- 124 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 01 Jun 1986 to 15 Jul 1996. 1996.
- 125 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 16 Jul 1992 to 15 Jul 1997. 1997.
- 126 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 16 Jul 1997 to 15 Jul 1998. 1998.
- 127 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 16 Jul 1998 to 15 Jul 1999. 1999.
- 128 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 16 Jul 1999 to 31 Aug 2000. 2000.
- 129 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 01 Sep 2000 to 31 Aug 2001. 2001.
- 130 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 01 Sep 1997 to 31 Aug 2002. 2002.
- 131 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 01 Sep 2002 to 31 Aug 2003. 2003.
- 132 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 01 Sep 2003 to 31 Aug 2004. 2004.
- 133 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 01 Sep 2004 to 31 Aug 2005. 2005.
- 134 Ferring. Pentasa, Periodic Safety Update Report, 01 Sep 2005 to 31 Aug 2006. 2006.
- 135 Stockner M, Kallesøe M. Clinical expert statement, Pentasa (Mesalazine) Eosinophilia/anaphylactic reactions. 1999.
- 136 Eskerod O. Clinical expert statement, Pentasa (Mesalazine), Lupus erythematosus. 1999.
- 137 Brunton L. Goodman & Gilman's PHARMACOLOGY. 2005.
- 138 Ferring. Pentasa, mesalazine, Oral Formulation, Toxicological Expert Report. 1994 Mar.
- 139 Kent R. Poisoning & Drug Overdose. McGraw-Hill Companies. 2004.
- 140 zad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet 1977 Oct 29;2(8044):892-5.
- 141 Rijk MC, van Hogeand RA, van SA, van Tongeren JH. Disposition of 5-aminosalicylic acid from 5-aminosalicylic acid-delivering drugs during accelerated intestinal transit in healthy volunteers. Scand J Gastroenterol 1989 Dec;24(10):1179-85.
- 142 Stolk LM, Rietbroek R, Wiltink EH, Tukker JJ. Dissolution profiles of mesalazine formulations in vitro. Pharm Weekbl Sci 1990 Oct 19;12(5):200-4. Ferring Pharmaceuticals A/S PENTASA® CCDS 2009/12 Version 09 Attachment 3, GU-R-0011.02 Company Core Data Sheet Page 32 (34)

143 Rudolph MW, Klein S, Beckert TE, Petereit H, Dressman JB. A new 5-aminosalicylic acid multi-unit dosage form for the therapy of ulcerative colitis. *Eur J Pharm Biopharm* 2001 May;51(3):183-90.

144 Hardy JG, Harvey WJ, Sparrow RA, Marshall GB, Steed KP, Macarios M, et al. Localization of drug release sites from an oral sustained-release formulation of 5-ASA (Pentasa) in the gastrointestinal tract using gamma scintigraphy. *J Clin Pharmacol* 1993 Aug;33(8):712-8.

145 Wilding IR, Kenyon CJ, Hooper G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 Feb;14(2):163-9.

146 Brown J, Haines S, Wilding IR. Colonic spread of three rectally administered mesalazine (Pentasa) dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 Aug;11(4):685-91.

147 Bondesen S, Hegnhøj J, Larsen F, Hansen SH, Hansen CP, Rasmussen SN. Pharmacokinetics of 5-aminosalicylic acid in man following administration of intravenous bolus and per os slow-release formulation. *Dig Dis Sci* 1991 Dec;36(12):1735-40.

148 Ireland A, Priddle JD, Jewell DP. Comparison of 5-aminosalicylic acid and N-acetylamino-salicylic acid uptake by the isolated human colonic epithelial cell. *Gut* 1992 Oct;33(10):1343-7.

149 van Hogezaand RA, Kennis HM, van SA, Koopman JP, van Hees PA, van Tongeren JH. Bacterial acetylation of 5-aminosalicylic acid in faecal suspensions cultured under aerobic and anaerobic conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43(2):189-92.

150 Allgayer H, Ahnfelt NO, Kruis W, Klotz U, Frank-Holmberg K, Soderberg HN, et al. Colonic N-acetylation of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989 Jul;97(1):38-41.

151 Willoughby CP, Piris J, Truelove SC. The effect of topical N-acetyl-5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1980;15(6):715-9.

152 van Hogezaand RA, van Hees PA, van Gorp JP, van Lier HJ, Bakker JH, Wesseling P, et al. Double-blind comparison of 5-aminosalicylic acid and acetyl-5-aminosalicylic acid suppositories in patients with idiopathic proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1988 Feb;2(1):33-40.

153 Ferring. Ferring Study Report. In-vivo bioavailability of Pentasa® tablets. A comparative study of 250 mg and 500 mg tablets. 1987.

154 Ferring. Ferring Study Report (PENTDOS-01/93DK). A comparative study of the bioavailability of Pentasa® modified-release granules versus Pentasa® slow-release tablets in healthy volunteers. A steady-state study. 1994.

155 Christensen LA, Slot O, Sanchez G, Boserup J, Rasmussen SN, Bondesen S, et al. Release of 5-aminosalicylic acid from Pentasa during normal and accelerated intestinal transit time. *Br J Clin Pharmacol* 1987 Mar;23(3):365-9. Ferring Pharmaceuticals A/S PENTASA® CCDS 2009/12 Version 09 Attachment 3, GU-R-0011.02 Company Core Data Sheet Page 33 (34)

156 Christensen LA, Fallingborg J, Abildgaard K, Jacobsen BA, Sanchez G, Hansen SH, et al. Topical and systemic availability of 5-aminosalicylate: comparisons of three controlled release preparations in man. *Aliment Pharmacol Ther* 1990 Oct;4(5):523-33.

157 Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Hansen SH, et al. Comparative bioavailability of 5-aminosalicylic acid from a controlled release preparation and an azo-bond preparation. *Aliment Pharmacol Ther* 1994 Jun;8(3):289-94.

158 Fallingborg J, et al. Concomitant administration of cimetidine and Pentasa®. Effect on gastrointestinal pH and on bioavailability of 5-ASA from Pentasa®. *Drug Invest* 4.4 (1992): 351-55. *Drug Invest* 4 4 1992;351-5.

159 Fischer C, Maier K, Stumpf E, von GU, Klotz U. Disposition of 5-aminosalicylic acid, the active metabolite of sulphasalazine, in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(4):511-5.

160 Rasmussen SN, Bondesen S, Hvidberg EF, Hansen SH, Binder V, Halskov S, et al. 5-aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology* 1982 Nov;83(5):1062-70.

161 Yu DK, Elvin AT, Morrill B, Eichmeier LS, Lanman RC, Lanman MB, et al. Effect of food coadministration on 5-aminosalicylic acid oral suspension bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1990 Jul;48(1):26-33.

162 Bondesen S, Schou JB, Pedersen V, Rafiolsadat Z, Hansen SH, Hvidberg EF. Absorption of 5-aminosalicylic acid from colon and rectum. *Br J Clin Pharmacol* 1988 Feb;25(2):269-72.

163 Ferring. Ferring Study Report (Pharmaceutical Profiles Ltd., PPL-104). Scintigraphic evaluation of four rectally administered Pentasa® formulations. 1996.

164 Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Christensen LA, Fallingborg J, Hansen SH, et al. Availability of mesalazine (5-aminosalicylic acid) from enemas and suppositories during steady-state conditions. *Scand J Gastroenterol* 1991 Apr;26(4):374-8.

165 Ferring. Ferring Study Report (PENTAMOUKIN/93/02). A comparative study of the systemic absorption of two formulations of mesalazine rectal foam (1g/application) vs. Pentasa® enema in healthy volunteers. 1996.

166 Klotz U, Maier KE, Fischer C, Bauer KH. A new slow-release form of 5-aminosalicylic acid for the oral treatment of

inflammatory bowel disease. Biopharmaceutic and clinical pharmacokinetic characteristics. Arzneimittelforschung 1985;35(3):636-9.

167 Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, Lee MG, et al. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. Gut 1987 Feb;28(2):196-200. Ferring Pharmaceuticals A/S PENTASA® CCDS 2009/12 Version 09 Attachment 3, GU-R-0011.02 Company Core Data Sheet Page 34 (34)

168 Staerk LL, Stokholm M, Bukhave K, Rask-Madsen J, Lauritsen K. Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis: comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values, and urinary excretion. Gut 1990 Nov;31(11):1271-6.

169 Rijk MC, van SA, van Tongeren JH. Disposition of mesalazine from mesalazinedelivering drugs in patients with inflammatory bowel disease, with and without diarrhoea. Scand J Gastroenterol 1992 Oct;27(10):863-8.

170 Campieri M, Lanfranchi GA, Boschi S, Brignola C, Bazzocchi G, Gionchetti P, et al. Topical administration of 5-aminosalicylic acid enemas in patients with ulcerative colitis. Studies on rectal absorption and excretion. Gut 1985 Apr;26(4):400-5.

171 Ferring. Expert Report on the Clinical Documentation PENTASA rectal suspension 1g. 1997 Oct 13.

172 Ferring. PD-REX-993; ver. 3.0 - Stability Data Pentasa Sachet. 30-7-2009. Ref Type: Generic

173 Ferring. PD1g-32P83RCS07001.02-CTD - Stability Data Pentasa Sachet. 29-4-2009. Ref Type: Generic

174 Ferring. PS1g-32P83Ph.03-CTD - Stability Data Pentasa Suppositories. 2009. Ref Type: Generic

175 Ferring. PS1g-32P83.00-CTD - Stability Data Pentasa Suppositories. 2009. Ref Type: Generic

176 Ferring. SSPE1001.1-P83.CTD; ver. 2.0 - Stability Data Pentasa Enema. 2009. Ref Type: Generic

177 Ferring. PT500-32P83.02-CTD - Stability Data Pentasa Tablet. 15-6-2007. Ref Type: Generic

178 Ferring. PT500-32P83PCS7014.06-CTD - Stability Data Pentasa Tablet. 4-8-2009. Ref Type: Generic