



Pentasa[®]

Laboratórios Ferring Ltda.

Comprimidos de liberação prolongada 500 mg

Enema 10 mg/mL

Grânulos de liberação prolongada 1 g

Grânulos de liberação prolongada 2 g

Supositórios 1 g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Pentasa®
mesalazina

APRESENTAÇÕES

VIA ORAL:

Pentasa® comprimido com microgrânulos de liberação prolongada de:
- 500 mg disponível em embalagens contendo 5 blisters com 10 unidades cada.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE DOIS ANOS DE IDADE

Pentasa® Sachê com grânulos de liberação prolongada de:

- 1 g disponível em embalagens com 30 ou 50 sachês.
- 2 g disponível em embalagens com 30 ou 15 sachês.

USO ADULTO ACIMA DE DEZOITO ANOS DE IDADE

VIA RETAL:

Pentasa® Enema em frascoaplicador de 100 mL contendo 1 g de mesalazina, disponível em embalagens com 7 enemas.

USO ADULTO

Pentasa® supositório contendo 1 g de mesalazina disponível em embalagens contendo 4 blisters com 7 unidades cada e 28 dedeiras.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Pentasa® comprimido de liberação prolongada de 500 mg:

Cada comprimido com microgrânulos de liberação prolongada contém:

mesalazina 500 mg

Excipientes: povidona, etilcelulose, estearato de magnésio, talco e celulose microcristalina.

Pentasa® Sachê 1g:

Cada grânulo de liberação prolongada contém:

mesalazina 1000 mg

Excipientes: povidona e etilcelulose.

Pentasa® Sachê 2g:

Cada grânulo de liberação prolongada contém:

mesalazina 2000 mg

Excipientes: povidona e etilcelulose.

Pentasa® Enema:

Cada enema contém:

mesalazina 1000 mg

Excipientes: edetato dissódico, metabissulfito de sódio, acetato de sódio, ácido clorídrico e água de osmose reversa.

Pentasa® supositório:

Cada supositório contém:

mesalazina 1000 mg

Excipientes: povidona, estearato de magnésio, talco e macrogol 6000.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pentasa[®] comprimido, enema e supositórios estão indicados como anti-inflamatório destinado ao tratamento de redução das reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa¹ e Doença de Crohn². Também são utilizados para prevenir e reduzir as recidivas dessas enfermidades.

Pentasa[®] supositório está indicado para o tratamento das inflamações do reto (proctite ulcerativa) e Pentasa[®] enema destinado ao tratamento de doenças inflamatórias nas porções finais do cólon e do reto (proctossigmoidite ulcerativa).

Pentasa[®] Sachê está indicado como anti-inflamatório destinado ao tratamento de redução das reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa¹ leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade. É destinado também para prevenção de redução de recidivas dessa enfermidade.

¹ CID X: K.51 - Colite ulcerativa

² CID X: K.50 - Doença de Crohn

³ CID X: K 51.2 - Proctite ulcerativa

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pentasa[®] Comprimidos:

Estudos comprovam que:

A mesalazina de liberação prolongada na dosagem de 2,0 a 4,0 g/dia é geralmente eficaz em pacientes com retocolite ulcerativa ativa de leve a moderada. Dados indicam que mesalazina oral de liberação prolongada na dosagem de 4,0 g/dia é eficaz em pacientes com Doença de Crohn. Dosagens de 1,5 a 4,0 g/dia são normalmente utilizadas para manter a remissão em pacientes com retocolite ulcerativa e Doença de Crohn. A mesalazina de liberação prolongada demonstra ser eficaz em pacientes com intolerância à sulfasalazina.^{1,2,3 e 4.}

Em cintilografias estudadas anteriormente sobre preparações de Pentasa[®], foi observada a chegada dos microgrânulos no cólon no período de 4-6h. Os microgrânulos se distribuem significativamente no intestino grosso. Tal dispersão dos microgrânulos no cólon apoia o uso do produto no tratamento de retocolite ulcerativa, onde é necessário concentrações no local da inflamação para que se obtenha o benefício clínico máximo.⁵

Devido à baixa incidência de efeitos colaterais durante o tratamento com a mesalazina, esta droga pode ser considerada como tratamento inicial em todos os pacientes com retocolite ulcerativa.⁶

Os resultados do presente estudo demonstram que tratamentos a longo prazo ou contínuo com 5-ASA de uso oral, podem oferecer um efeito protetor contra a evolução da inflamação nos segmentos proximais do cólon em pacientes com retocolite ulcerativa.⁷

Os dados encontrados neste estudo confirmam a hipótese de que mesalazina de liberação prolongada 4 g/dia é eficaz e segura para o tratamento de longa duração da manutenção da remissão em retocolite ulcerativa, uma vez que 50% da dose é distribuída no intestino delgado e 50% no cólon.⁸

Pentasa[®] 2 g administrado uma vez ao dia é uma terapia de manutenção em pacientes que estão sofrendo de retocolite ulcerativa leve a moderada. Pentasa[®] administrado uma vez ao dia (2 g) garante melhor taxa de remissão, adesão ao tratamento pelo paciente e melhor aceitabilidade do que a administração de duas vezes ao dia.⁹

Referências bibliográficas:

- ¹ Sandborn, W.J.; Hanauer, S.B. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003.
- ² Singleton, J. Second trial of Mesalamine therapy in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. Vol. 107 n.2, 1994.
- ³ Gendre, J.P. et al. Oral mesalamine (Pentasa) as Maintenance Treatment in Crohn's Disease: A Multicenter Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. Vol. 104 n.2, 1993.
- ⁴ Hanauer, S.B. et al. Long-Term management of Crohn's Disease with Mesalamine Capsules (Pentasa). *The American Journal of Gastroenterology*. Vol.88 n.9, 1993.
- ⁵ Wilding, I.R.; Kenyon, C.J.; Hooper, G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000.
- ⁶ Di Paolo, M.C.; Paoluzi, O.A.; Pica, R.; Iacopini, F.; Crispino, P.; Rivera, M.; Spera, G.; Paoluzi, P. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Digestive Liver Dis*, 2001.
- ⁷ Pica, R.; Paoluzi, O.A.; Iacopini, F.; Marcheggiano, A.; Crispino, P.; Rivera, M.; Bella, A.; Consolazio, A.; Paoluzi, P. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2004.
- ⁸ Philip Miner e col. Safety and Efficacy of Controlled-Release Mesalamine for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol. 40 No. 2, 1995
- ⁹ Axel U. Dignass e col. Mesalamine Once Daily is More Effective than Daily in Patients with Quiescent Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Vol. 7, No. 7, 2009.

Pentasa® Sachê:

Para este estudo, a principal análise de desempenho para a determinação da não inferioridade foi determinada utilizando o índice de atividade da doença de retocolite ulcerativa (UC-DAI) baseada em quatro itens com a pontuação entre 0 – 12 e também com base na avaliação do paciente. Esta análise foi realizada para as populações alvo de tratamento. O objetivo primário foi de verificar a não-inferioridade dos grânulos de Pentasa® Sachê administrados duas vezes ao dia (Gr-b.i.d.) e quatro vezes ao dia (Gr-q.i.d) aos comprimidos de Pentasa® comprimidos administrados quatro vezes ao dia (Ta-q.i.d). O objetivo secundário foi de comparar a eficácia nos subgrupos de pacientes, proporção de pacientes em remissão, segurança, adequação ao tratamento, aceitação e preferência dos regimes de tratamento. Os resultados indicaram que os grânulos foram tão efetivos quanto os comprimidos e que a dose de duas vezes diária é tão efetiva quanto doses mais frequentes e mais conveniente e preferida pelos pacientes. ¹

	Pentasa® Sachê (Gr-b.i.d)	Pentasa® Sachê (Gr-q.i.d)	Pentasa® comprimidos (TA-q.i.d)
Pacientes em remissão (resolução completa de todos os sintomas)	17%	26%	19%
Pacientes que tiveram melhora (redução do PGA + pelo menos mais outro componente de pontuação)	45%	40%	35%
Pacientes em manutenção (nenhuma alteração no PGA + nenhum aumento em nenhuma outra pontuação)	12%	17%	31%
Pacientes que não tiveram ou tiveram leve inconveniência com a administração	88%	80%	83%
Pacientes que descreveram que o regime de doses era ótimo	78%	26%	34%
Adequação ao tratamento	96%	96%	97%

Tabela adaptada do estudo Farup, P G, referência 1.

Este estudo demonstrou que doses diárias de mesalazina 4 g administradas duas ou quatro vezes ao dia em grânulos de 1 g é pelo menos tão eficaz e seguro comparado aos comprimidos de liberação prolongada administrados quatro vezes ao dia.¹

A mesalazina de liberação prolongada na dosagem de 2,0 a 4,0 g/dia é geralmente eficaz em pacientes com retocolite ulcerativa ativa de leve a moderada. Dosagens de 1,5 a 4,0 g/dia são normalmente utilizadas para manter a remissão em pacientes com retocolite ulcerativa. A mesalazina de liberação prolongada demonstra ser eficaz em pacientes com intolerância à sulfassalazina.^{2 e 3}

Em cintilografias estudadas anteriormente sobre preparações de Pentasa®, foi observada a chegada dos microgrânulos no cólon no período de 4-6h. Os microgrânulos se distribuem significativamente no intestino grosso. Tal dispersão dos microgrânulos no cólon apoia o uso do produto no tratamento de retocolite ulcerativa, onde é necessário concentrações no local da inflamação para que se obtenha o benefício clínico máximo.⁴

Devido à baixa incidência de efeitos colaterais durante o tratamento com a mesalazina, esta droga deve ser considerada como tratamento inicial em todos os pacientes com retocolite ulcerativa.⁵

Os resultados do presente estudo demonstram que tratamentos a longo prazo ou contínuo com 5-ASA de uso oral, podem oferecer um efeito protetor contra a evolução da inflamação nos segmentos proximais do cólon em pacientes com retocolite ulcerativa.⁶

Os dados encontrados neste estudo confirmam a hipótese de que mesalazina de liberação prolongada 4 g/dia é eficaz e segura para o tratamento de longa duração da manutenção da remissão em retocolite ulcerativa. Uma vez que 50% da dose é distribuída no intestino delgado e 50% no cólon.⁷

Pentasa® 2 g administrado uma vez ao dia é uma terapia de manutenção em pacientes que estão sofrendo de retocolite ulcerativa leve a moderada. Pentasa® administrado uma vez ao dia (2 g) garante melhor taxa de remissão, adesão ao tratamento pelo paciente e melhor aceitabilidade do que a administração de duas vezes ao dia (2 x 1 g).⁸

Em 2008, realizou-se um estudo de fase 3 (MOTUS) com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de mesalazina de liberação prolongada administrada em única dose (OC = once day) versus dividida em duas doses diárias (BD) (Pentasa, Ferring, Saint-Prex, Suíça) para colite ulcerativa (UC) ativa a moderada em um estudo de não-inferioridade. Os pacientes elegíveis (n = 206) foram randomizados para 8 semanas de mesalazina (4 g / dia), ou OD com dois sachês de 2 g de mesalazina grânulos pela manhã (n = 102) ou BD com um sachê de 2 g de manhã e um à noite (n = 104). Os pacientes também receberam 4 semanas de mesalazina enema 1 g / dia. A atividade da doença foi avaliada por randomização, nas semanas 4, 8 e 12 utilizando o index de Atividade da Doença UC (UC-DAI). A remissão clínica e endoscópica (desfecho primário) foi avaliada após 8 semanas. Os pacientes registraram frequência de fezes e sangramento retal em um diário. O desfecho primário, não inferioridade na remissão clínica e endoscópica com mesalazina OD versus BD em 8 semanas foi atingido (população de intenção de tratamento: 52,1% vs. 41,8%, respectivamente, com intervalo de confiança de 95% 3,4, 24,1; P = 0,14). A melhora do escore UC-DAI (92% vs. 79%, P = 0,01) e a cicatrização da mucosa (87,5% vs 71,1%, P = 0,007) foram significativamente melhores, tempo de remissão significativamente menor (26 versus 28 dias; P= 0,04) com segurança semelhante entre a dose OD versus BD. Os autores concluíram que, quando combinados com mesalazina enema (como tratamento inicial), mesalazina de liberação prolongada 4 g uma vez por dia foi tão eficaz e bem tolerada como 2 g duas vezes ao dia para induzir remissão em pacientes com colite ulcerativa leve a moderadamente ativa.⁹

Referências Bibliográficas:

¹ Per G. Farup. Et al. Mesalazine 4 g Daily Given as Prolonged-Release Granules Twice Daily and Four Time Daily Is at Least as Effective as Prolonged-Release Tablets Four Times Daily in Patients with Ulcerative Colities. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2001.

² Sandborn, W.J.; Hanauer, S.B. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003.

³ Hanauer, S.B. et al. Long-Term management of Crohn's Disease with Mesalamine Capsules (Pentasa). *The American Journal of Gastroenterology*. Vol.88 n.9, 1993.

⁴ Wilding, I.R.; Kenyon, C.J.; Hooper, G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000.

⁵ Di Paolo, M.C.; Paoluzi, O.A.; Pica, R.; Iacopini, F.; Crispino, P.; Rivera, M.; Spera, G.; Paoluzi, P. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Digestive Liver Dis*, 2001.

⁶ Pica, R.; Paoluzi, O.A.; Iacopini, F.; Marcheggiano, A.; Crispino, P.; Rivera, M.; Bella, A.; Consolazio, A.; Paoluzi, P. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2004.

⁷ Philip Miner e col. Safety and Efficacy of Controlled-Release Mesalamine for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol. 40 No. 2, 1995

⁸ Axel U. Dignass e col. Mesalamine Once Daily is More Effective than Daily in Patients with Quiescent Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Vol. 7, No. 7, 2009.

⁹ B Flourié et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 767–775.

Pentasa® Enema:

Apresenta altas taxas de remissão clínica após 4 semanas de tratamento da retocolite ulcerativa distal ativa, em termos de efetiva melhora endoscópica e histopatológica.²

Casos refratários necessitaram de mais de 34 semanas de tratamento e houve remissão em 80% dos pacientes.^{1,3} A adição de tratamento oral tem sido efetiva na remissão destes casos.³

De forma geral, os resultados deste estudo mostraram que a estratégia combinada de tratamento foi mais eficaz e segura. A adição de Pentasa® Enema 1 g (mesalazina) para as quatro primeiras semanas de um tratamento com regime de tratamento oral de 8 semanas com mesalazina 4 g/dia (Pentasa®) resultou em taxas de melhora de 89% nas quatro semanas e de 86% nas oito semanas. O sangramento retal foi interrompido em quantidade significativamente maior de pacientes no grupo de Pentasa® Enema.⁴

Referências Bibliográficas:

¹ Löfberg, R., Abstracts, The IVth Ferring IBD Symposium, 2-3 Dec. 1999, London

² Lémann, I., Galian, A., Rutgeerts, P., et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 9(5): 576-562, 1995.

³ Van Gossum, A., Present, D., and Belgium IBD Group. Mesalazine Therapy in Ulcerative Colitis, 5(4):3-4, Oct. 2000.

⁴ P. Marteau, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazina) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*: 960-965, 2005.

Pentasa® supositório:

A partir dos estudos clínicos, existe uma grande evidência de que a mesalazina administrada pela via retal é o tratamento de primeira linha para pacientes com retocolite ulcerativa distal ativa leve a moderada. A mesalazina retal é claramente superior ao placebo e aos corticoides retais na retocolite ulcerativa ativa, conforme demonstrado por meta-análises de estudos clínicos randomizados.¹

A mesalazina retal também é eficaz para a manutenção da remissão da retocolite ulcerativa distal.¹

Este estudo mostra que o tratamento com o supositório de mesalazina de 1 g, uma vez ao dia induz a melhora clínica e sigmoidoscópica e a remissão quando comparado ao supositório de mesalazina de 500 mg duas vezes ao dia. O supositório de mesalazina teve boa aceitabilidade, sendo que a administração de uma única dose resultou em melhor aceitabilidade e menores interferências nas atividades diárias dos pacientes.²

Referências bibliográficas:

¹ John K. Marshall, et al. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. The American Journal of Gastroenterology, 95 (7), 2000.

² P. Gionchetti, et al. Comparison of mesalazina suppositories in proctitis and istal proctosigmoiditis. Aliment Pharmacol Ther, 11: 1053-1057, 1997.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-inflamatórios intestinais (A07 EC02)

Pentasa[®] tem como princípio ativo a mesalazina, que é quimicamente denominado como ácido 5-amino salicílico ou 5-ASA.

Está estabelecido que a mesalazina é o componente ativo da sulfassalazina, a qual é utilizada para o tratamento da colite ulcerativa e Doença de Crohn.

Baseado nos resultados clínicos, o valor terapêutico da mesalazina após a administração oral ou retal parece ocorrer devido ao efeito local no tecido intestinal inflamado, e não ao efeito sistêmico. Há informações que sugerem que a gravidade da inflamação colônica em pacientes com colite ulcerativa tratados com mesalazina é inversamente correlacionada com as concentrações de mesalazina na mucosa.

Aumento da migração leucocitária, produção anormal de citocina, aumento da produção de metabólitos do ácido aracônico, particularmente leucotrieno B4, e aumento da formação de radicais livres no tecido intestinal inflamado estão presentes em pacientes com doença inflamatória intestinal. O mecanismo de ação da mesalazina não é totalmente compreendido, embora foram supostos mecanismos como a ativação da forma- γ dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR- γ) e inibição do fator nuclear kappa B (NF- κ B) na mucosa intestinal. A mesalazina tem *in vitro* e *in vivo*, um efeito farmacológico que inibe a quimiotaxia leucocitária, diminui a produção de citocina e leucotrieno e elimina os radicais livres. Atualmente, não se sabe qual destes mecanismos, ou se algum deles possui um papel predominante na eficácia clínica da mesalazina.

Aplicável apenas para formulações orais:

O risco de câncer colorretal (CRC) é ligeiramente aumentado na colite ulcerativa.

Os efeitos observados da mesalazina nos modelos experimentais e nas biópsias de pacientes suportam o papel da mesalazina na prevenção do CRC associado à colite, com *down regulation* de ambas vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento do CRC associado à colite, inflamação dependente e inflamação não-dependente.

No entanto, os dados de metanálises, incluindo as populações de referência e não-referência, fornecem informações clínicas inconsistentes sobre o benefício da mesalazina no risco de carcinogênese associado à colite ulcerativa.

Propriedades farmacocinéticas

Disponição e disponibilidade local:

A atividade terapêutica da mesalazina depende basicamente do contato local da droga com a área inflamada da mucosa intestinal.

Pentasa[®] comprimido de liberação prolongada e Pentasa[®] Sachê grânulos de liberação prolongada consistem de microgrânulos cobertos com etilcelulose. O comprimido desintegra após a administração dos microgrânulos revestidos e entra no duodeno dentro de uma hora após a administração, independentemente da coadministração de alimentos. A mesalazina é continuamente liberada dos microgrânulos revestidos por todo o trato gastrointestinal em qualquer condição de pH enteral.

Pentasa[®] supositório e Pentasa[®] Enema foram desenvolvidos para prover a parte distal do trato intestinal com altas concentrações de mesalazina e baixa absorção sistêmica. O supositório cobre o reto, enquanto o enema demonstrou cobrir o cólon descendente.

Absorção:

Baseado em dados de recuperação de urina de voluntários saudáveis, a biodisponibilidade de Pentasa® após a administração oral pode ser estimada em aproximadamente 30%. O C_{máx} é visto entre 1 e 6 horas pós-dose.

Um regime de dose-única diária (1 x 4g/dia) ou dose duas vezes ao dia (2 x 2g/dia) resulta em uma exposição sistêmica comparável (AUC) durante 24 horas e indica uma liberação contínua de mesalazina durante o período de tratamento. O estado estacionário é alcançado após 5 dias de tratamento com administração oral.

	Dose única		Estado estacionário	
	C _{máx} (ng/mL)	AUC 0-24 (h.ng/mL)	C _{máx} (ng/mL)	AUC 0-24 (h.ng/mL)
Mesalazina				
2 g BID	5103.51	36,456	6803.70	57,519
4g OD	8561.36	35,657	9742.51	50,742

BID = duas vezes ao dia; OD = dose única.

Peso molecular de mesalazina: 153.13 g/mol; Ac-mesalazina: 195.17 g/mol.

O trânsito e a liberação da mesalazina após a administração oral são independentes da administração em conjunto com alimentos, no entanto, a absorção sistêmica pode ser aumentada.

A absorção após a administração retal é baixa e depende da dose, da formulação e da extensão da dispersão da droga. Baseado em resultados de recuperação de urina de voluntários saudáveis em condições de *steady-state* aos quais é dada uma dose diária de 2g (1g x 2), aproximadamente 10% da dose é absorvida após a administração de supositórios enquanto em torno de 15 a 20% é absorvido após a administração de enemas.

Distribuição:

A mesalazina e o seu metabólito principal não atravessam a barreira hematoencefálica. A mesalazina e a acetil-mesalazina atravessam a placenta e aparecem no leite materno.

A ligação à proteína da mesalazina é de aproximadamente 50% e de acetil-mesalazina é de cerca de 80%.

Metabolismo:

A mesalazina sofre metabolismo à N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina) tanto pré- sistemicamente na mucosa intestinal, quanto sistemicamente no fígado, principalmente pelo NAT-1. Parte da acetilação também ocorre pela ação de bactérias do cólon. A acetilação parece ser independente do fenótipo acetilador do paciente.

A proporção metabólica de acetil-mesalazina para mesalazina no plasma após a administração oral varia de 3,5 a 1,3 após doses diárias de 500 mg x 3 e 2 g x 3, respectivamente, implicando uma acetilação dose-dependente que pode estar sujeita a saturação.

Excreção:

Devido à liberação contínua de mesalazina a partir de Pentasa® por todo o trato gastrointestinal, a meia-vida de eliminação não pode ser determinada após administração oral. No entanto, uma vez que a formulação não está mais presente na eliminação do trato GI, a mesma seguirá a meia-vida plasmática de mesalazina não revestida, administrada por via oral ou intravenosa, que é de aproximadamente 40 minutos e para acetil-mesalazina aproximadamente 70 minutos.

Características nos pacientes:

A distribuição da mesalazina na mucosa intestinal após a administração oral é levemente afetada apenas por alterações patofisiológicas, tais como diarreia e aumento da acidez intestinal observados durante a doença inflamatória intestinal ativa. Uma excreção urinária de 20% a 25% de dose diária foi observada em pacientes com trânsito intestinal acelerado. Também foi visto um aumento correspondente na excreção fecal.

A absorção sistêmica observada após a administração de Pentasa® Enema demonstrou diminuição significativa em pacientes com retocolite ulcerativa ativa quando comparada aos pacientes em remissão.

Em pacientes com função renal e hepática prejudicada, a diminuição resultante na taxa de eliminação e o aumento na concentração sistêmica de mesalazina, pode aumentar o risco de reações adversas nefrotóxicas.

O tempo para que ocorra o efeito é individual, uma vez que o movimento peristáltico intestinal varia de indivíduo para indivíduo. Além disso, o tempo para que ocorra o efeito será dependente da localização da doença. Quanto mais proximal a localização da doença, mais rápido o efeito e vice-versa. Portanto, o efeito pode ser esperado no período entre 2 e 5 horas.

Segurança pré-clínica:

Em todas as espécies testadas foram demonstrados efeitos tóxicos renais. Em ratos e macacos a dosagem e a concentração plasmática nos níveis de não observação de efeitos adversos (NOAELs) excedeu os níveis em humanos em um fator de 2-7.2.

Nos animais observados não houve toxicidade significativa associada ao trato gastrointestinal, fígado ou sistema hematopoético.

Em testes *in vitro* e estudos *in vivo* não houve evidências de efeitos mutagênicos ou clastogênicos. Estudos do potencial tumorigênico em ratos não mostraram evidências de nenhuma substância relacionada ao aumento da incidência de tumores.

Estudos realizados em animais com a mesalazina oral não indicou, direta ou indiretamente, efeitos nocivos relacionados a fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pentasa® está contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à mesalazina ou aos salicilatos ou a qualquer componente das formulações e em casos de doenças renais ou hepáticas severas.

Pentasa® comprimido é contraindicado para menores de dois anos de idade.

Pentasa® Sachê é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

Este medicamento está classificado na categoria B conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A maioria dos pacientes que são intolerantes ou hipersensíveis à sulfassalazina pode utilizar Pentasa® sem risco de reações similares. No entanto, pacientes alérgicos à sulfassalazina devem ter cautela ao utilizar o Pentasa® (risco de alergia a salicilato). Podem ocorrer reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação ao tratamento com mesalazina.

Em caso de reações de intolerância aguda, como cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e/ou o primeiro aparecimento de sinais e sintomas de reações cutâneas graves, como erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade, a terapia deve ser descontinuada imediatamente.

O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com função hepática e renal prejudicada. Antes e durante o tratamento, pacientes com a função hepática prejudicada devem realizar exames para verificar os parâmetros de função hepática, como avaliações de ALT ou AST.

Não é recomendado o uso do produto em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes devem monitorar a função renal através de exames periódicos (por exemplo, avaliações de creatinina sérica),

especialmente durante a fase inicial do tratamento. A capacidade urinária deve ser monitorada antes e durante o tratamento. Em pacientes que desenvolveram disfunção renal durante o tratamento, deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. Deve-se aumentar a frequência do monitoramento da função renal, caso o produto seja utilizado concomitantemente com outros agentes nefrotóxicos.

O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlcera gástrica e duodenal.

Pacientes com doenças pulmonares, em particular asma, devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) e têm sido raramente relatadas e discrasias sanguíneas sérias tem sido reportadas muito raramente. É recomendado realizar a contagem de células sanguíneas tanto no início quanto durante o tratamento a critério do médico. Pacientes que utilizam mesalazina concomitantemente com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina podem ter maior risco de discrasias sanguíneas. O tratamento deve ser descontinuado caso haja suspeita ou evidências destas reações adversas.

Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam risco de desenvolver nefrolitíase. Casos de nefrolitíase foram relatados durante o tratamento com mesalazina. A ingestão adequada de líquidos deve ser garantida durante o tratamento.

Como sugestão, os exames para acompanhamento são recomendados 14 dias após o início do tratamento, então outros dois ou três testes em intervalos de 4 semanas. Se os resultados estiverem normais, exames de acompanhamento devem ser realizados a cada 3 meses. Se algum sintoma adicional for notado, os exames devem ser realizados imediatamente.

Gravidez e lactação

Pentasa[®] deve ser utilizado com cautela durante a gravidez e lactação, portanto deve-se avaliar o risco/benefício da utilização do produto. A própria doença inflamatória intestinal pode aumentar o risco de ocorrer parto prematuro.

A mesalazina é conhecida por atravessar a barreira placentária, e sua concentração plasmática no cordão umbilical é menor que a concentração no plasma materno. O metabólito acetil-mesalazina é encontrado na mesma concentração no cordão umbilical e no plasma materno. Estudos em animais com mesalazina oral não demonstraram riscos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Não há estudos adequados e bem controlados do uso de Pentasa em mulheres grávidas. Dados limitados de estudos em humanos com mesalazina mostraram que não há aumento no risco de teratogênese. Alguns dados indicam um aumento do risco de nascimento prematuro, natimorto, e nascimento com baixo peso, porém estes efeitos também estão associados com a própria doença inflamatória intestinal ativa.

Desordens sanguíneas (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) foram relatadas em recém-nascidos de mães que foram tratadas com Pentasa[®].

Em apenas um caso foi relatada falência renal em um neonato após o uso de altas doses de mesalazina (2-4g oral) por longo período durante a gravidez.

A mesalazina é excretada no leite materno. A concentração de mesalazina no leite materno é mais baixa do que no sangue materno, enquanto o metabólito acetil-mesalazina aparece em concentrações similares ou aumentadas. Existe uma experiência limitada no uso da mesalazina na mulher lactante. Não foram realizados estudos controlados com Pentasa[®] em mulheres lactantes. Reações de hipersensibilidade, como diarreia na criança, não podem ser excluídas. Caso tais reações ocorram, a amamentação deve ser descontinuada.

Este medicamento está classificado na categoria B conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O tratamento com Pentasa[®] não parece ter efeito na capacidade de dirigir e/ou operar máquinas.

Fertilidade

Estudos em animais não demonstraram efeito da mesalazina na fertilidade feminina e masculina.

Uso em idosos e crianças

As precauções com pacientes idosos basicamente são as mesmas necessárias a qualquer outro paciente. Deve-se dedicar maior atenção com relação às funções hepática e renal. Devem-se fazer, periodicamente, exames de urina e avaliações de creatinina.

Devido à falta de dados sobre a administração da mesalazina em altas doses na população pediátrica, este medicamento não é recomendado para pacientes menores de 18 anos.

Pentasa[®] comprimidos: as crianças devem ser tratadas sob supervisão e orientação contínua de um médico especialista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Demonstrou-se, por diversos estudos, que a terapia combinada de Pentasa[®] com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina mostra maior frequência de mielossupressão, portanto parece que existe uma interação. No entanto, o mecanismo que leva a interação não está completamente estabelecido.

Recomenda-se o monitoramento regular, através de exames de sangue, para verificar a quantidade de glóbulos brancos sanguíneos e o regime de uso das tiopurinas deve ser ajustado de forma adequada.

Há uma fraca evidência de que a mesalazina possa reduzir o efeito anticoagulante da varfarina.

Interação com alimento e álcool

Pentasa[®] comprimido e Pentasa[®] Sachê: O trânsito e a liberação de mesalazina após administração oral são independentes da coadministração de alimento, enquanto que a absorção sistêmica será reduzida.

Pentasa[®] Enema e Pentasa[®] supositório: Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação de Pentasa[®] Enema e Pentasa[®] supositório com alimentos.

Alta concentração de etanol (40%) pode influenciar a liberação da droga de preparações de liberação modificada de mesalazina in vitro. Entretanto, não é esperada interação quando a mesalazina é consumida ocasionalmente com bebidas alcoólicas

Alterações de exames laboratoriais

Não há estudos bem controlados que constatem alterações em exames laboratoriais. Porém, alterações nas funções hepáticas e renais e nos componentes sanguíneos são relatadas como reações adversas raras. Possivelmente ocorram alterações em consequência destas reações adversas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Pentasa[®] Sachê, Pentasa[®] Enema e Pentasa[®] Supositórios devem ser mantidos à temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), em sua embalagem original, ao abrigo da luz e da umidade. Conservados como descrito, Pentasa[®] Sachê e Pentasa[®] Enema possuem validade de 24 meses (2 anos) a partir da data de fabricação e Pentasa supositórios possui 36 meses (3 anos) de validade.

Pentasa[®] comprimido 500mg, deve ser mantido à temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), em sua embalagem original e, conservado como descrito acima, possui a validade de 36 meses (3 anos) a partir da data de fabricação.

Verifique o prazo de validade impresso na embalagem.

Pentasa[®] Enema: Apenas remover o envoltório para uso.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Pentasa® comprimido de 500 mg possui coloração branco acinzentado a marrom claro, é redondo e possui manchas. Em um lado está gravado “500 mg” e no outro lado “Pentasa”.

Pentasa® Sachê possui grânulos cilíndricos de coloração cinza claro a marrom claro.

Pentasa® Enema é uma suspensão de coloração incolor a levemente amarelada.

Pentasa® supositório possui coloração branca a marrom claro, oblongo e possui manchas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pentasa® comprimido:

PENTASA® COMPRIMIDO NÃO DEVE SER MASTIGADO.

Após a abertura do blister, a administração do comprimido deve ser imediata (via oral).

Para facilitar a administração, os comprimidos podem ser dissolvidos em cerca de 50 mL de água, imediatamente, antes da administração.

A coloração do comprimido não é uniforme, podendo variar de branco acinzentado a marrom claro sem afetar a eficácia do produto.

Posologia:

- Retocolite Ulcerativa - Adultos

Tratamento agudo: A dosagem deve ser individualizada. Dose individual de até 4 gramas divididas ao longo do dia.

Tratamento de manutenção: Dose recomendada de 2 g uma vez ao dia ou em doses divididas.

- Retocolite ulcerativa - Crianças com mais de dois anos de idade:

Tratamento agudo e de manutenção: Dose individual recomendada de 20 a 30 mg/kg de peso corpóreo ao dia, em doses divididas

- Doença de Crohn - Adultos:

Tratamento agudo e de manutenção: dosagem individual de até 4 g ao dia, em doses divididas.

- Doença de Crohn - Crianças com mais de dois anos de idade:

Tratamento agudo e de manutenção: Dose individual recomendada de 20 a 30 mg/kg de peso corpóreo ao dia, em doses divididas.

O limite máximo diário de administração é de 4 g/dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pentasa® Sachê:

OS GRÂNULOS DE PENTASA® SACHÊ NÃO DEVEM SER MASTIGADOS.

Após a abertura do sachê a administração deve ser imediata (via oral).

O conteúdo do sachê deve ser esvaziado diretamente na língua e engolido com água (Figura 1). Não suspender Pentasa® Sachê em água ou outros líquidos (Figura 2). É importante assegurar que nenhum grânulo permaneceu na sua boca. É importante tomar as doses regularmente para que o efeito desejado seja obtido.

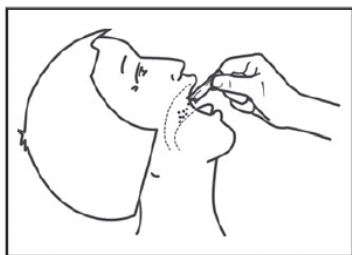


Fig. 1



Fig. 2

Posologia:

- Retocolite Ulcerativa – Adultos (em pacientes acima de 18 anos de idade):

Tratamento agudo: Dose individual de até 4 gramas por dia, a ser tomada uma vez ao dia (4 sachês de 1g ou 2 sachês de 2g) ao mesmo tempo pela manhã; ou em doses divididas duas vezes ao dia (2 sachês de 1 g ou 1 sachês de 2 g) tomados pela manhã e à noite.

Tratamento de manutenção: Dose recomendada de 2 g uma vez ao dia (2 sachês de 1 g ou 1 sachê de 2 g).

O limite máximo diário de administração é de 4 g/dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

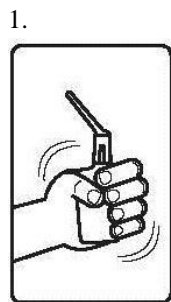
Pentasa® Enema:

Pentasa® Enema é protegido por um invólucro aluminizado o qual não deve ser removido até imediatamente antes do uso.

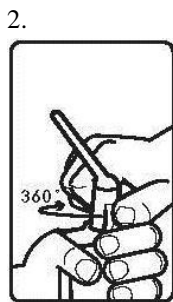
É recomendado evacuar antes da administração do enema.

1. Imediatamente antes do uso, remova o invólucro de alumínio e agite bem.
2. Para a correta abertura do frasco, gire o aplicador no sentido horário até completar uma volta completa.
3. Proteja a mão colocando-a dentro do saco plástico.
4. Segure o frasco conforme demonstrado na figura.
5. Assuma a posição adequada para aplicar o enema: deite-se sobre o lado esquerdo, com a perna esquerda esticada e a perna direita dobrada para equilibrar-se. Cuidadosamente introduza o aplicador no reto e pressione o frasco lentamente, expulsando o líquido. O conteúdo do frasco deve ser administrado dentro de no máximo 30 a 40 segundos. Uma vez que o frasco esteja vazio, retire o aplicador com o frasco ainda pressionado.
6. O conteúdo do enema deve ser mantido no intestino. Mantenha-se relaxado na mesma posição da administração por 5 a 10 minutos ou até a sensação de defecar, caso ocorra, passar.
7. Cubra o frasco com o saco plástico antes de descartá-lo.

Nota: é recomendado que você proteja sua roupa de cama e a roupa íntima contra vazamentos uma vez que Pentasa® Enema pode descolorir tecidos. Caso, por acidente, vaze o líquido sobre um tecido, coloque-o imediatamente de molho.



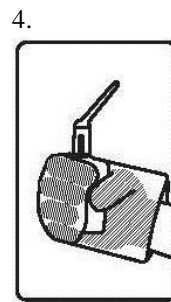
5.

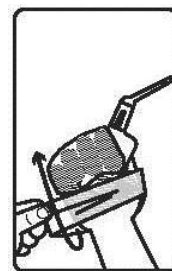
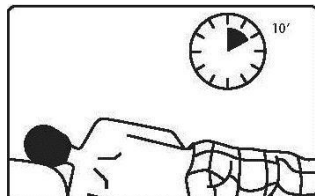
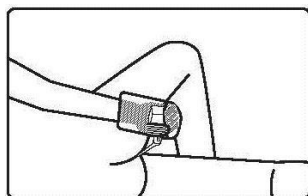


6.



7.



**Posologia:**

Para adultos: Um enema ao deitar.

O limite máximo diário de administração é de 4 g/dia.

Pentasa® supositório:

Após a abertura do blister, a administração do supositório deve ser imediata (via retal).

É recomendado evacuar antes da administração do supositório.

1. Retire um supositório do blister.
2. Por razões de higiene, é recomendável o uso da proteção de borracha para os dedos (dedeira). O supositório deve ser introduzido até que se sinta resistência e até que a mesma desapareça novamente.
3. Para facilitar a administração, o supositório pode ser umedecido com água ou gel lubrificante à base de água.
4. Caso o supositório seja eliminado nos primeiros dez minutos após a sua introdução, outro supositório deverá ser introduzido.
5. Descarte o invólucro e o protetor de dedo (dedeira).

Posologia

Proctite ulcerativa - Adultos:

Um supositório, uma a duas vezes ao dia, por 4 semanas.

O limite máximo diário de administração é de 4 g/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

É importante notar que muitas das desordens podem ser atribuídas à própria doença inflamatória intestinal.

As reações adversas mais frequentemente observadas em estudos clínicos são diarreia, náusea, dor abdominal, dor de cabeça, vômito e erupção cutânea.

Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente, e reações adversas cutâneas graves, incluindo SSJ e NET, foram relatadas em associação com o tratamento com mesalazina (ver seção 5. Advertências e Precauções).

Após a administração retal, reações locais tais como prurido, desconforto retal e urgência podem ocorrer.

As seguintes reações adversas, apresentadas por sistemas corporais, foram relatadas com frequência desconhecida (isto é, menos de 1% dos pacientes) em testes clínicos realizados para colite ulcerativa e doença de Crohn. Em muitos casos a relação de causalidade com Pentasa não foi estabelecida:

Sistema Nervoso: depressão, insônia, parestesia, sonolência.

Cardiovascular: palpitações e vasodilatação.

Gastrointestinais: agravamento da colite ulcerativa, anorexia, aumento da fosfatase alcalina, aumento do LDH (lactato desidrogenase), candidíase (infecção fúngica), constipação, disfagia, distensão abdominal, fezes anormais (alterações na cor e textura), incontinência fecal, melena (diarreia

sanguinolenta), sangramento gastrointestinal, sangramento retal, sede, úlcera de esôfago, úlcera duodenal, ulceração bucal.

Dermatológicas: acne, alterações nas unhas, edema, equimose, secura da pele, sudorese.

Outras Reações: albuminúria; amenorreia; astenia; aumento da lipase; câibras nas pernas; conjuntivite; dor no peito; hematuria; hipomenorréia; incontinência urinária; mal-estar; menorragia; metrorragia; Síndrome de Kawasaki; trombocitemia.

Frequência das reações adversas com base nos testes clínicos realizados pela Ferring e relatos de eventos pós-comercialização:

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10):

Sistema Nervoso: cefaleia

Gastrointestinais: diarreia; dores abdominais, náusea, vômitos, flatulência, piora da colite ulcerativa, proctalgia (no caso das administrações retais).

Dermatológicas: erupção cutânea (incluindo urticária, erupção eritematosa).

Sistema Imune: pirexia (febre).

Musculoesqueléticas e ossos: artralgia e astenia.

Desordens gerais e no local da administração: (apenas para administração retal) desconforto anal e irritação no local de aplicação, prurido, tenesmo.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000):

Sistema Nervoso: tontura.

Cardiovascular: miocardite* e pericardite*.

Gastrointestinais: aumento da amilase, e pancreatite* aguda.

Dermatológicas: Fotossensibilidade**

Reação muito rara (≤ 1/10.000):

Sangue e sistema linfático: Alteração da contagem sanguínea (anemia, anemia aplástica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia (incluindo granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia e eosinofilia (como parte de uma reação alérgica)).

Sistema Imune: reação de hipersensibilidade incluindo exantema alérgico, reação anafilática, síndrome de DRESS (“Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms”).

Sistema nervoso: neuropatia periférica.

Sistema Respiratório: alveolite alérgica, reações pulmonares alérgicas e fibróticas (incluindo dispneia, tosse, broncoespasmo), eosinofilia pulmonar, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonia) e pneumonite.

Gastrointestinais: pancolite.

Hepato-biliar: Aumento das enzimas hepáticas (transaminases) e parâmetros de colestase (ex: fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase e bilirrubina), hepatotoxicidade (incluindo hepatite*, hepatite colestásica, cirrose, insuficiência hepática).

Dermatológicas: alopecia reversível, dermatite alérgica, eritema multiforme e edema de Quincke.

Musculoesqueléticas e ossos: mialgia, artralgia, reações similares ao lúpus eritematoso.

Urinárias e renais: comprometimento da função renal (incluindo nefrite intersticial* aguda e crônica, síndrome nefrótica, insuficiência renal) e descoloração da urina.

Sistema reprodutor: oligospermia (reversível).

Sistema Cardíaco: derrame pericárdico.

Dados gerais e no local da administração: febre

Reações com frequência desconhecida:

Gastrointestinais: icterícia, icterícia colestática e possível dano hepatocelular, que inclui necrose do fígado. Houve um relato de síndrome de Kawasaki que levou a alterações da função hepática.

Dermatológicas: angioedema, subcutâneo: síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Urinárias e renais: nefrolitíase***.

Desordens gerais e no local da administração: dor no peito.

* O mecanismo de mio e pericardite, pancreatite, nefrite e hepatite induzido pela mesalazina é desconhecido, porém pode ser de origem alérgica.

**Fotossensibilidade: Reações mais graves são relatadas em pacientes com condições pré-existentes como dermatite atópica ou eczema tóxico.

*** Para mais informações, ver seção 5. Advertências e Precauções.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Experiência aguda em animais:

Doses únicas orais de mesalazina até 5 g/kg em porcos ou dose única intravenosa de mesalazina a 920 mg/kg em ratos não foram letais.

Experiência em humanos:

A experiência clínica de superdosagem com a mesalazina é limitada e não indicam toxicidade renal ou hepática. Mas como Pentasa é um amino salicilato, sintomas de intoxicação por salicilato, tais como desordem equilíbrio ácido-base, hiperventilação, edema pulmonar, vômito, desidratação e hipoglicemia podem ocorrer. Sintomas de superdosagem com salicilatos são bem descritos na literatura.

Há relatos de pacientes utilizando doses diárias de 8 gramas por um mês sem nenhum efeito adverso.

Não há um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Recomenda-se que o gerenciamento da superdosagem deve ser através do tratamento sintomático em hospital com o monitoramento da função renal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2876.0002

Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana

CRF/SP 38.932

Pentasa® comprimido de liberação prolongada 500 mg e Pentasa® Sachê:

Fabricado por: Ferring International Center AS – FICSA

St. Prex, Suíça

Embalado por: Ferring International Center AS – FICSA

St. Prex, Suíça

Pentasa® Enema:

Fabricado por: Ferring Leciva

Jesenice u Prahy, República Tcheca

Pentasa® supositório:

Fabricado por: Pharbil Pharma GmbH

Bielefeld, Alemanha

Embalado por: Ferring International Center AS – FICSA

St. Prex, Suíça

Pentasa® comprimido de liberação prolongada, Pentasa® Sachê, Pentasa® Enema e Pentasa® supositório:

Importado, comercializado e registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624
05455-050 – São Paulo – SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

CCDS 2021/01_v17

