



Pentasa[®]

Laboratórios Ferring Ltda.

Comprimidos de liberação prolongada 500 mg

Comprimidos de liberação prolongada 1 g

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 blisteres com 10 unidades cada.
- 1 g disponível em embalagens contendo 6 blisteres 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 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 blisteres 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® comprimido de liberação prolongada de 1 g:

Cada comprimido com microgrânulos de liberação prolongada contém:

mesalazina 1 g

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 supositório 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. É também utilizado para prevenir e reduzir as recidivas dessas enfermidades, sendo o supositório destinado ao tratamento das inflamações do reto (proctite ulcerativa) e o enema destinado ao tratamento de doenças inflamatórias nas porções finais do cólon e do reto (proctossigmoidite ulcerativa).

Pentasa[®] Sachê está indicado como antiinflamatório destinado ao tratamento de redução das reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa¹ 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 sulfassalazina.^{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 a 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 (2 x 1 g).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 apóia 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 a 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

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.

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.

O exato mecanismo de ação da mesalazina ainda é desconhecido, embora pareça que ela deva estar presente em uma certa concentração no local de inflamação, sofrendo transformação em acetil 5-ASA.

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, ao invés do efeito sistêmico.

Aumento da migração leucocitária, produção anormal de citocina, aumento da produção de metabólitos do ácido aracdônico, particularmente leucotrieno B4, e aumento da formação de radicais livres no tecido intestinal inflamado estão presentes em pacientes com doença inflamatória 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. O risco de câncer coloretal é aumentado na colite ulcerativa, especialmente em pacientes com doença extensa, por mais de 8 anos, com histórico familiar de primeiro grau de câncer coloretal ou com colangite esclerosante primária. O risco de câncer coloretal associado a colite é estimado em 2% em 10 anos, 8% em 20 anos e 18% em 30 anos após os primeiros sintomas da colite ulcerativa.

Uma metanálise de 9 estudos observacionais (3 coortes e 6 casos-controle), com 334 casos de câncer coloretal e 140 casos de displasia em um total de 1932 pacientes com colite ulcerativa demonstrou uma redução do risco de câncer coloretal de aproximadamente 50%, bem como para o endpoint associado de câncer coloretal e displasia, em pacientes tratados com mesalazina. A redução do risco de câncer coloretal foi dose dependente conforme sugerido por metanálise de estudos utilizando dose diária, demonstrando um efeito quimioprotetor da mesalazina em quantidades superiores a 1,2 mg/dia. Além disso, a quimioprotexia foi associada ao tempo de vida da mesalazina. Por fim, seguir corretamente o tratamento de manutenção com mesalazina demonstrou reduzir o risco de câncer coloretal.

Os efeitos observados da mesalazina em modelos experimentais e em pacientes sustentam o papel da mesalazina na prevenção de câncer coloretal associado à colite, com a downregulation (regulação descendente) tanto das vias dependentes de inflamação quanto das não-dependentes que estão envolvidas no desenvolvimento do coloretal associado às colites.

Propriedades farmacocinéticas

Disposição e disponibilidade local:

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

Absorção oral:

Pentasa[®] comprimido de liberação prolongada e Pentasa[®] Sachê grânulos de liberação prolongada consistem de microgrânulos cobertos com etilcelulose. Após a administração e a desintegração do comprimido, a mesalazina é liberada de forma contínua a partir dos microgrânulos individuais por todo o trato gastrointestinal em qualquer condição de pH.

O motivo do desenvolvimento de preparações de liberação prolongada como o Pentasa[®] comprimidos com microgrânulos de liberação prolongada e Pentasa[®] Sachê com grânulos de liberação prolongada é porque a ação da mesalazina é rápida e é quase completamente absorvida no intestino delgado.

Os microgrânulos entram no duodeno dentro de uma hora após a administração, independentemente da administração concomitante de alimentos. O tempo de trânsito do intestino delgado é de aproximadamente 3-4 horas em voluntários saudáveis.

Baseado em dados de urina de voluntários saudáveis, 30 a 50% da dose ingerida é absorvida após a administração oral, principalmente no intestino delgado.

O T_{max} é aproximadamente 0,5 hora devido a rápida absorção e eliminação por acetilação no fígado. Seis horas após a administração o componente relacionado não foi encontrado no plasma. Na urina 54% da dose foi recuperada exclusivamente como metabólito acetilado. Menos que 2% da dose foi encontrado nas fezes e também como metabólito.

Se a mesalazina é administrada oralmente como uma suspensão (1000 mg/40 mL), o T_{max} é levemente menor que a administração em jejum. A concentração máxima de mesalazina é alcançada dentro de 1 hora, a acetil-mesalazina tem um T_{max} de 1,5 h.

A mesalazina é detectada no plasma 15 minutos após a administração. As concentrações plasmáticas máximas podem ser vistas entre 1 a 4 horas após a dose. Após diminuição gradual, a mesalazina não será mais detectável em 12 horas após a dose. A curva de concentração da acetil-mesalazina segue o mesmo perfil, porém as concentrações são geralmente mais altas e a eliminação mais lenta.

A taxa metabólica de acetil-mesalazina para mesalazina plasmática após administração oral varia de 3,5 a 1,3 após doses diárias de, respectivamente, 500 mg x 3 e 2 g x 3 sugerindo uma acetilação dose-dependente que pode ser objeto de saturação.

A média do steady-state das concentrações plasmáticas de mesalazina são aproximadamente 2 mcmmol/L, 8 mcmmol/L e 12 mcmmol/L após doses diárias, respectivamente, de 1,5 g, 4 g e 6 g. Para a acetil-mesalazina, as concentrações correspondentes são 6 mcmmol/L e 13 mcmmol/L e 16 mcmmol/L. Devido a rápida absorção e a necessidade de um efeito tópico, formulações orais de mesalazina não trazem nenhum benefício para pacientes com doença inflamatória intestinal localizada nas partes mais distantes do trato gastro-intestinal. Assim, o benefício da administração retal de mesalazina é óbvio. A via com alta concentração local pode ser providenciada com preparações de baixa absorção sistêmica. O trânsito e a liberação da mesalazina após a administração oral são independentes da administração em conjunto com alimentos, no entanto, a absorção sistêmica será reduzida.

Absorção retal:

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.

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 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.

A absorção retal da mesalazina do cólon e no reto é mais pobre que no intestino delgado. A absorção do Pentasa[®] Enema 1 g é da ordem de 15-20% da dose. A absorção sistêmica da mesalazina de enema em pacientes com retocolite ulcerativa é dependente da dose e do volume. Em 4 g de mesalazina suspensa em 100 mL de água o nível plasmático médio é de aproximadamente 25 mcmmol/L para mesalazina total (livre e acetilada), sendo que este nível é aproximadamente duas vezes maior que com 2 g/100 mL de enema. Nenhuma evidência foi encontrada da acumulação da mesalazina total no plasma após a administração diária de 2 g ou 4 g de enema.

Distribuição:

A mesalazina e o seu metabólito principal não atravessam a barreira hemato-encefálica. 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:

O principal metabólito da mesalazina é o derivado n-acetilado, a n-acetil-mesalazina (acetil mesalazina). A existência de outros metabólitos é baixa, assim como o total recuperado de mesalazina após a administração (soma da mesalazina e acetil-mesalazina na urina e fezes).

Foi relatado que a mesalazina pode ser alvo de clivagem bacteriana por certas cepas de pseudomonas aeróbicas para L-malato, piruvato e amônia. Entretanto, é muito improvável que este processo possa ocorrer no intestino humano uma vez que a maioria das bactérias intestinais são anaeróbicas.

A mesalazina é propensa a degradação oxidativa com a formação de ácido gentísico ou produtos de auto-ligação.

Local do metabolismo da acetilação:

A mesalazina sofre metabolismo à N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina) tanto pré-sistêmico pela mucosa intestinal, como pós-sistêmico pelo fígado, sendo que a acetilação também pode ocorrer pela ação de bactérias do cólon.

A n-acetilação da mesalazina ocorre tanto antes, como após a absorção sistêmica no intestino.

A acetilação pré-sistêmica ocorre após a ingestão de mesalazina pelos colonócitos e é catalizada pela n-acetil-transferase presente no citosol das células. Sugere-se que a acetilação ocorra imediatamente após a administração. A acetil-mesalazina é então transportada para fora das células da mucosa intestinal por difusão. A acetil-mesalazina sozinha é muito pouco absorvida pelas células da mucosa intestinal.

Uma limitada acetilação pré-sistêmica também pode ser realizada pelas bactérias entéricas anaeróbicas.

A acetilação sistêmica ocorre no fígado e há indícios que este processo pode tornar-se saturado. A acetilação parece não ser dependente do fenótipo acetilador do paciente.

Atividade dos metabólitos:

Para a retocolite ulcerativa ativa, enemas de acetil-mesalazina foram comparados com o placebo e mesalazina. Uma diferença significativa a favor da mesalazina foi encontrada e, num único estudo, foram encontradas diferenças significativas entre a acetil-mesalazina e placebo. Não há indicações de que a acetil-mesalazina tem um maior efeito antiinflamatório no tratamento da doença inflamatória intestinal.

Acredita-se que a acetil-mesalazina seja clinicamente inativa, embora ainda não tenha sido confirmado.

Excreção:

A eliminação tem uma meia-vida constante ($T_{1/2}$) e após a administração intravenosa de mesalazina dissolvida em um tampão isotônico. A meia-vida plasmática de mesalazina pura é aproximadamente de 40 minutos para a mesalazina e, 70 minutos para a acetil-mesalazina. Devido à liberação contínua da mesalazina de Pentasa[®] por todo o trato gastrointestinal, a meia-vida de eliminação não pode ser determinada após a administração oral. No entanto, o steady-state é atingido após o período de tratamento de 5 dias de administração oral.

A mesalazina e a acetil-mesalazina são excretadas na urina, assim como nas fezes. Após administração intravenosa, foi demonstrado que a excreção é quase que exclusivamente na urina, somente uma pequena quantidade foi encontrada nas fezes e somente como acetil-mesalazina, sugerindo que a maioria da acetil-mesalazina origina-se da acetilação intestinal. A mesalazina absorvida após administração de 1g de enema foi excretada como acetil-mesalazina na urina, onde a excreção urinária de mesalazina intacta foi insignificante.

A excreção urinária consiste principalmente de acetil-mesalazina.

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. A redução na absorção sistêmica para 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pentasa[®] está contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade 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 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). Em caso de reações de intolerância aguda, como cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e erupção cutânea, a terapia deve ser descontinuada.

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 fazer exames periódicos (por exemplo, avaliações de creatinemia), especialmente durante a fase inicial do tratamento. A capacidade urinária deve ser determinada 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 conhecidos como sendo nefrotóxicos.

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 discrasias sanguíneas sérias têm sido raramente relatadas com mesalazina. É recomendado realizar a contagem de células sanguíneas tanto no início quanto durante o tratamento. O tratamento deve ser descontinuado caso haja suspeita ou evidências destas reações adversas.

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 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. Nenhum efeito teratogênico foi reportado em estudos observacionais e não há evidência de risco significativo do uso em humanos. Estudos em animais com mesalazina oral não demonstraram riscos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

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

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

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 oral 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.

Dados de animais não demonstraram efeitos da mesalazina na fertilidade masculina e feminina.

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.

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 creatinemia.

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 co-administração 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[®] deve ser mantido à temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), em sua embalagem original, ao abrigo da luz e da umidade.

Pentasa[®] comprimido, Pentasa[®] Sachê e Pentasa[®] Enema, conservados como descrito acima, possuem a validade de 24 meses (2 anos) a partir da data de fabricação e Pentasa[®] supositório, 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[®] comprimido de 1 g possui coloração branco acinzentado a marrom claro, é oval com pontos pequenos. Está gravado “PENTASA” nos dois lados do comprimido.

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: Dose individual de até 4 gramas divididas ao longo do dia.

Tratamento de manutenção: Dose inicial recomendada de 2 g uma vez ao dia.

- 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.

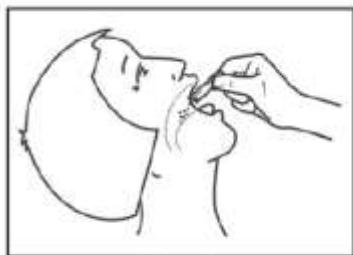


Fig. 1



Fig. 2

Posologia:

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

Tratamento agudo: Dose individual de até 4 gramas divididas ao longo do dia (4 sachês de 1 g ou 2 sachês de 2 g).

Tratamento de manutenção: Dose inicial 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.

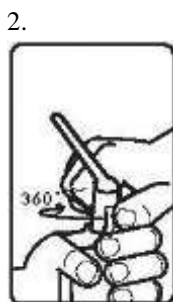
É recomendado evacuar antes da administração do enema.

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.



1.



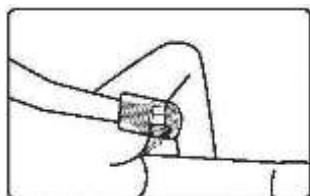
2.



3.



4.

**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 rash.

Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente.

As seguintes reações adversas, apresentadas por sistemas corporais, foram infrequentemente relatadas (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 (monilíase oral), 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, fotossensibilidade, 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.

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

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.

Reação muito rara (< 1/10.000):

Sangue e sistema linfático: 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), eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson e febre.

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, dos parâmetros de colestase e bilirrubina, hepatotoxicidade (incluindo hepatite*, hepatite colestásica, cirrose, disfunção hepática).

Dermatológicas: alopecia reversível.

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).

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.

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.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdosagem com a mesalazina é muito limitada e existem poucos casos relatados com Pentasa[®], os quais não indicam toxicidade renal ou hepática. Não há um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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

Recomenda-se 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.: Helena Satie Komatsu

CRF/SP 19.714

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

Fabricado por: Ferring International Center SA – 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 SA – FICSA

St. Prex, Suíça

Pentasa[®] comprimido de liberação prolongada 1g:

Fabricado por:

Ferring International Center SA – FICSA

St. Prex, Suíça

e

Pharbil Pharma GmbH

Bielefeld, Alemanha

Embalado por: Ferring International Center SA – FICSA

St. Prex, Suíça

Pentasa[®] comprimido de liberação prolongada 500 mg, 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 2012/03_v11



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação / petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula	09/12/2013	09/12/2013	NA