

Pentasa[®] Sachê

mesalazina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Via oral

Grânulos de liberação prolongada disponível em sachês contendo 1g em embalagens com 50 ou 100 sachês e **grânulos de liberação prolongada** disponível em sachês contendo 2g em embalagens com 60 sachês.

USO ADULTO

Cada sachê de 1g com grânulos de liberação prolongada contém:

Ingrediente ativo

mesalazina 1000 mg

Ingredientes não-ativos

povidona e etilcelulose.

Cada sachê de 2g com grânulos de liberação prolongada contém:

Ingrediente ativo

mesalazina 2000 mg

Ingredientes não-ativos

povidona e etilcelulose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

Pentasa[®] tem como ingrediente ativo a mesalazina que atua na parede intestinal do aparelho digestivo como um antiinflamatório local.

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

A mesalazina é continuamente liberada na forma oral a partir do grânulo de liberação prolongada (Pentasa[®] Sachê) no trato gastrointestinal em quaisquer condições de pH intestinais.

Os grânulos entram no duodeno dentro do período de uma hora após a administração, independentemente da administração de alimentos. O tempo médio do trânsito intestinal em voluntários saudáveis é de aproximadamente 3 a 4 horas.

O tempo para ocorrer o efeito é individual, uma vez que, o movimento peristáltico intestinal varia de indivíduo para indivíduo. Além disso, o tempo para ocorrer 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.

Por que este medicamento foi indicado?

Pentasa[®] Sachê age nos sintomas de doença inflamatória intestinal crônica (Retocolite Ulcerativa em pacientes acima de 18 anos de idade).

Quando não devo usar este medicamento?

Contraindicações

Pentasa[®] não deve ser utilizado caso a resposta para alguma das perguntas a seguir for “SIM”:

- Você possui hipersensibilidade (reação alérgica) aos salicilatos (por exemplo: ácido acetil salicílico - AAS)?
- Você possui hipersensibilidade (reação alérgica) a qualquer componente da formulação?
- Você possui doença renal ou hepática séria?

Precauções e Advertências

A maioria dos pacientes que são intolerantes à sulfassalazina podem utilizar Pentasa® sem risco de reações similares. No entanto, pacientes alérgicos à sulfassalazina devem ter cautela ao utilizar o Pentasa®.

O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com função hepática e renal prejudicada. Durante a utilização do produto, pacientes com prejuízo da função renal, devem fazer exames periódicos (por exemplo, avaliações de creatinemia), especialmente durante a fase inicial do tratamento.

Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) e discrasias sanguíneas sérias têm sido raramente relatadas com mesalazina. O tratamento deve ser descontinuado caso haja suspeita ou evidências destas reações adversas.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Demonstrou-se, por diversos estudos, que a terapia combinada de Pentasa® com azatioprina (substância medicamentosa) ou 6-mercaptopurina (substância medicamentosa) mostra maior frequência de leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos), portanto parece que exista 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.

Uso em crianças

A eficácia e segurança de Pentasa® Sachê em crianças não foi estabelecida, não sendo recomendado o seu uso nesta população.

Gravidez e lactação

Pentasa® deve ser utilizado com cautela durante a gravidez e a lactação, portanto o médico deve pesar o risco/benefício da utilização do produto.

Efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Interrupção do tratamento:

Sérias alterações nos componentes sanguíneos e inflamações do miocárdio (músculo do coração) e seu envoltório (pericárdio) são observadas em casos raros. No caso de suspeita destas reações adversas seu médico deve ser contatado e o tratamento descontinuado. Os sintomas podem ser sangramento, hematomas, garganta inflamada e febre ou, em caso de inflamação do músculo cardíaco e do seu envoltório, febre e dores no peito acompanhadas por respiração ofegante.

Interações com alimentos:

O trânsito e a liberação de mesalazina após a administração oral são independentes da co-administração de alimentos.

“ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA”.

“ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO NA FAIXA ETÁRIA ABAIXO DE 18 ANOS”.

“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS”.

“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM MEDICAMENTO”.

“NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO À SUA SAÚDE.”

Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico:

Grânulos: Redondos de cor esbranquiçada a marrom de cor clara.

Características organolépticas (propriedades que impressionam os sentidos e o organismo):

Vide Aspecto físico.

Como usar:

OS GRÂNULOS DE PENTASA[®] SACHÊ NÃO DEVEM SER MASTIGADOS.

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

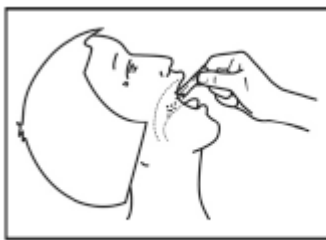


Fig. 1



Fig. 2

Posologia: (Siga corretamente a orientação do médico)

- 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 1g ou 2 sachês de 2g).

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

Atenção:

No caso de esquecimento da dose para os grânulos: Fazer uso do medicamento imediatamente após o momento em que se deu conta do esquecimento. A próxima dose deve ser administrada no horário em que está acostumado, entretanto, o intervalo

entre as duas doses deve ser de, no mínimo, de 3 horas. Caso o intervalo seja menor do que 3 horas, não tomar a dose esquecida.

“SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO”.

“NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO”.

“NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO”.

“ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE MASTIGADO”.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Reações adversas.

Pentasa[®] é geralmente bem tolerado.

As mais frequentes reações adversas vistas nos estudos clínicos são diarreia, náusea, dor abdominal, dor de cabeça, vômitos e eczema. Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente.

Dores musculares e nas articulações, queda temporária de cabelos, respiração ofegante, influência sobre as funções dos rins e do fígado, levando a descoloração da urina, inflamação do músculo cardíaco e do seu envoltório e do pâncreas bem como mudanças na composição sanguínea são raramente observadas.

Informe ao seu médico a ocorrência de qualquer efeito desagradável.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

No caso de reações adversas intensas, suspender o uso do produto e imediatamente contatar o seu médico.

A experiência de superdosagem com a mesalazina é muito limitada e existem poucos casos relatados com Pentasa[®].

Devido a formulação de grânulos de liberação prolongada de Pentasa[®] Sachê e a biodisponibilidade sistêmica baixa da mesalazina, a intoxicação não é esperada até mesmo com altas doses.

Em caso de superdosagem as seguintes reações adversas podem ser esperadas: zumbidos, tonturas, dor de cabeça, confusão mental, sonolência, transpiração em excesso, hiperventilação (respiração mais rápida e mais profunda do que o normal), vômito e diarreia.

Neste caso, o tratamento adotado pelo médico será o seguinte:

Em caso de acidose (diminuição do pH de todo o organismo) ou alcalose (aumento do pH de todo o organismo): restabelecer do balanço ácido/base e reposição eletrolítica.

Em caso de desidratação: ingerir líquidos.

Em caso de hipoglicemia (baixo nível de glicose no sangue): ingerir glicose.

Além disso, irrigação estomacal e infusão intravenosa de eletrólitos para aumentar a diurese (excreção de urina).

Antídotos não são conhecidos.

Onde e como devo guardar este medicamento?

O medicamento deve ser mantido à temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C) e em sua embalagem original, ao abrigo da luz.

Pentasa[®] Sachê possui validade de dois anos a partir da data de fabricação. Verifique o prazo de validade impresso na embalagem.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS”.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características Farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

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

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 dose oral, parece ocorrer devido ao efeito local no tecido intestinal inflamado, ao invés do efeito sistêmico. A mesalazina tem *in vitro* e *in vivo*, um efeito farmacológico que inibe a quimiotaxia leucocitária, diminui a produção de citoquina 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.

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[®] Sachê (grânulos de liberação prolongada) consiste de microgrânulos cobertos com etilcelulose. Após a administração 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[®] 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 a 4 horas em voluntários saudáveis. 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 aparentado 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 1,5h.

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 mcmol/l, 8 mcmol/l e 12 mcmol/l após doses diárias,

respectivamente, de 1,5 g, 4 g e 6 g. Para a acetil-mesalazina, as concentrações correspondentes são 6 µmol/l e 13 µmol/l e 16 µmol/l.

Devido a rápida absorção e a necessidade de um efeito tóxico, 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.

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:

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 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 citossol das células. Sugere-se que a acetilação ocorra imediatamente após a administração. A acetil-mesalazina é então transportada para fora das células do muco intestinal por difusão. A acetil-mesalazina sozinha é muito pouco absorvida pelas células do muco 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.

Atividade dos metabólitos:

Para a Retocolite Ulcerativa ativa, enemas de acetil-mesalazina foram comparados com o placebo e mesalazina. Uma diferença significativa em 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.

Excreção:

A eliminação tem uma meia-vida constante ($T_{1/2}$) e após, a administração intravenosa de mesalazina dissolvida em um tampão isotônico, foi aproximadamente de 40 minutos para a mesalazina e, para a acetil-mesalazina, foi de aproximadamente 70 minutos. 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. Devido a 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 absorvida após administração de 1 g de enema foi excretada como acetil-mesalazina na urina, onde a excreção urinária de mesalazina intacta foi insignificante.

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.

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.

Resultados de Eficácia:

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

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 a 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 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 e 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.

Indicações

Pentasa[®] Sachê está indicado como antiinflamatório para reduzir as reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na Retocolite Ulcerativa idiopática em pacientes acima de 18 anos de idade. É também utilizado para prevenir e reduzir as recidivas dessas enfermidades.

Contraindicações

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

Modo de Usar

OS GRÂNULOS DE PENTASA[®] SACHÊ NÃO DEVEM SER MASTIGADOS.

O conteúdo do sachê deve ser esvaziado diretamente na língua e engolido com água ou suco (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.

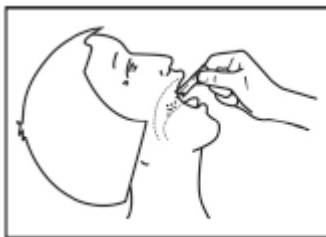


Fig. 1



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 1g ou 2 sachês de 2g).

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

Atenção:

No caso de esquecimento da dose para os grânulos: Fazer uso do medicamento imediatamente após o momento em que se deu conta do esquecimento. A próxima dose deve ser administrada no horário em que está acostumado, entretanto, o intervalo entre as duas doses deve ser de, no mínimo, de 3 horas. Caso o intervalo seja menor do que 3 horas, não tomar a dose esquecida.

Advertências:

A maioria dos pacientes que são intolerantes à sulfassalazina podem utilizar Pentasa[®] sem risco de reações similares. No entanto, pacientes alérgicos à sulfassalazina devem ter cautela ao utilizar o Pentasa[®].

O produto deve ser usado com cautela em pacientes com função hepática e renal prejudicada. Durante a utilização do produto, pacientes com prejuízo da função renal,

devem fazer exames periódicos (por exemplo, avaliações de creatininemia), especialmente durante a fase inicial do tratamento. Em pacientes que desenvolveram disfunção renal durante o tratamento, deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. O uso concomitante de outros agentes conhecidos como sendo nefrotóxicos, podem aumentar o risco de reações renais.

Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) e discrasias sanguíneas sérias têm sido raramente relatadas com mesalazina. O tratamento concomitante com mesalazina pode aumentar o risco de discrasias sanguíneas em pacientes recebendo azatioprina ou 6-mercaptopurina. O tratamento deve ser descontinuado caso haja suspeita ou evidências destas reações adversas.

Uso durante a gravidez e lactação

Pentasa[®] deve ser utilizado com cautela durante a gravidez e lactação, portanto deve-se pesar o risco/benefício da utilização do produto.

A mesalazina é conhecida por atravessar a barreira placentária, mas a disponibilidade limitada de dados no uso deste composto em mulher grávida não permite a avaliação de possíveis efeitos. Nenhum efeito teratogênico foi observado em estudos com animais.

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

A mesalazina é excretada no leite materno. A concentração de mesalazina no leite materno é mais baixa do que no sangue materno, visto que 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 com Pentasa[®] em mulheres lactantes.

Reações de hipersensibilidade como diarreia na criança não podem ser excluídas.

Efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Uso em Idosos, Crianças ou Outros Grupos de Risco:

As precauções com tais pacientes 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 creatininemia.

A eficácia e segurança de Pentasa[®] Sachê em crianças não foi estabelecida, não sendo recomendado o seu uso nesta população.

Interrupção do tratamento:

Sérias alterações nos componentes sanguíneos e inflamações do miocárdio e do pericárdio são observadas em casos raros. No caso de suspeita destas reações adversas seu médico deve ser contatado e o tratamento descontinuado. Os sintomas podem ser sangramento, hematomas, garganta inflamada e febre ou, em caso de inflamação do miocárdio e do pericárdio, febre e dores no peito acompanhadas por respiração ofegante.

Interações Medicamentosas

Demonstrou-se, por diversos estudos, que a terapia combinada de Pentasa[®] com azatioprina ou 6-mercaptopurina mostra maior frequência de leucopenia, 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.

Interação com alimento

O trânsito e a liberação de mesalazina após administração oral são independentes da co-administração de alimento, enquanto que a absorção sistêmica será reduzida.

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.

Reações adversas

As mais frequentes reações adversas vistas nos estudos clínicos são diarreia, náusea, dor abdominal, cefaleia, vômitos e eczema. Reações de hipersensibilidade ocasionalmente podem ocorrer. Após a administração retal reações locais tais como prurido, desconforto retal e urgência podem ocorrer.

Frequência dos efeitos adversos, baseada nos relatórios a partir da vigilância pós-marketing.

| Classe do sistema orgânico | Comum (1 a 10%) | Raro (0,01 a 0,1%) | Muito raro (< 0,01) | Não comum |
|---|---|----------------------------------|---|----------------------------|
| Desordens sanguíneas e sistema linfático | | | Eosinofilia (como parte de uma reação alérgica, anemia, anemia aplástica, leucopenia (incluindo agranulocitopenia), trombocitopenia, agranulocitose e pancitopenia. | |
| Desordens do sistema imunológico | | | | Hipersensibilidade, reação |
| Desordens do sistema nervoso | Cefaleia | | Neuropatia periférica. | |
| Desordens cardíacas | | Miocardite* e pericardite* | | |
| Desordens respiratórias, torácias e mediastinal | | | Reações pulmonares alérgicas (incluindo dispneia, tosse, alveolite alérgica, eosinofilia pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonia). | |
| Desordens gastrointestinais | Diarreia, dores abdominais, náusea, vômitos | Aumento da amilase, pancreatite* | | |

| | | | | |
|---|--|----------------------|--|--------|
| Desordens hepáticas | | | Aumento das enzimas hepáticas e bilirrubina, hepatotoxicidade (incluindo hepatite*, cirrose, disfunção hepática) | |
| Desordens cutâneas e do tecido subcutâneo | Erupção cutânea (incluindo urticária, erupção eritematosa) | Alopecia reversível. | | |
| Desordens músculo-esquelético, tecido conectivo e óssea | | | Mialgia, artralgia, casos isolados de reações similares ao lúpus eritematoso. | |
| Desordens renais e urinárias | | | Nefropatia (incluindo nefrite intersticial*, síndrome nefrótica) e descoloração da urina | |
| Desordens gerais e relacionadas ao local de administração | | | | Febre. |

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

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

Conduta na superdosagem e nas reações adversas

A experiência de superdosagem com a mesalazina é muito limitada e existem poucos casos relatados com Pentasa[®].

Devido a formulação de grânulos de liberação prolongada de Pentasa[®] Sachê e a biodisponibilidade sistêmica baixa da mesalazina, a intoxicação não é esperada até mesmo com altas doses.

Em caso de superdosagem as seguintes reações adversas podem ser esperadas: zumbidos, vertigem, cefaleia, confusão mental, sonolência, sudorese, hiperventilação, vômito e diarreia.

Tratamento da superdosagem:

Em caso de acidose ou alcalose: restabelecer do balanço ácido/base e reposição eletrolítica.

Em caso de desidratação: ingerir líquidos.

Em caso de hipoglicemia: ingerir glicose.

Além disso, irrigação estomacal e transfusão intravenosa de eletrólitos para aumentar a diurese.

Antídotos não são conhecidos.

Armazenamento

O medicamento deve ser mantido à temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C) e em sua embalagem original, ao abrigo da luz.

Data de fabricação, prazo de validade, número de lote: Vide a embalagem do produto.

Reg. M.S.: 1.2876.0002

Farmacêutico Responsável: Helena Satie Komatsu

CRF/SP: 19.714

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fabricado por: Ferring International Center SA – FICSA

Chemin de la Vergognausaz, 1162 St. Prex, Suíça

Importado e distribuído por: Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624

05455-050 - São Paulo - SP

SAC: 0800-7724656

CNPJ: 74.232.034/0001-48

