

# 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 15, 30 ou 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 gastrintestinal 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®. 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. 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. É recomendado realizar a contagem de células sanguíneas tanto no início quanto durante o tratamento.

Pacientes com doença pulmonar, em particular asma, devem ser monitorados durante o tratamento.

### **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) ou tioguanina (substância medicamentosa) mostra maior frequência de mielossupressão (diminuição da produção de células sanguíneas), 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 pode reduzir o efeito anticoagulante da varfarina.

### **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.

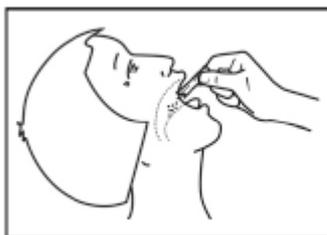


Fig. 1

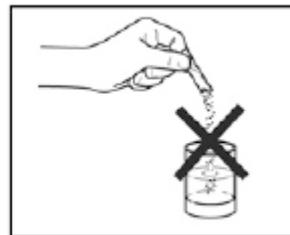


Fig. 2

**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, 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 SER 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®, os quais não indicam a ocorrência de toxicidade renal ou hepática.

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 o 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, o tratamento é sintomático e de suporte.

É recomendado o monitoramento da função renal.

**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 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.

### **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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 à 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.

#### **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.

Aparentemente a acetilação é independente do fenótipo do paciente.

### **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 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.

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.

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, 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<sup>®</sup> 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 resultante diminuição na taxa de eliminação e 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. <sup>1</sup>

	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. <sup>1</sup>

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. <sup>2 e 3</sup>

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.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

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.<sup>6</sup>

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.<sup>7</sup>

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).<sup>8</sup>

### **Referências Bibliográficas:**

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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

<sup>8</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.

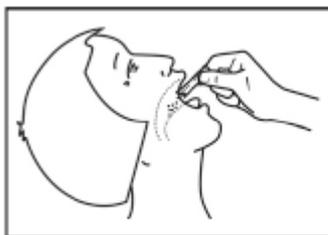


Fig. 1



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, 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®. 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 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 nefrototoxicidade 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. É recomendado realizar a contagem de células sanguíneas tanto no início quanto durante o tratamento.

Pacientes com doença pulmonar, em particular asma, devem ser monitorados durante o tratamento.

### 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, e sua concentração plasmática no cordão umbilical é um décimo da concentração no plasma materno. O metabólito acetil-mesalazina é encontrada na mesma concentração no cordão umbilical e no plasma materno. Nenhum efeito teratogênico foi observado em estudos com animais 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 (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. Caso tais reações ocorram, a amamentação deve ser descontinuada.

### **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 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 pode reduzir o efeito anticoagulante da varfarina.

### **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 e neutropenia), trombocitopenia, agranulocitose e pancitopenia.	
Desordens do sistema imunológico			Pancolite	Hipersensibilidade, reação
Desordens do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	Neuropatia periférica.	
Desordens cardíacas		Miocardite* e pericardite*		
Desordens respiratórias, torácias e mediastinal			Reações pulmonares alérgicas e fibróticas (incluindo dispneia, tosse, broncoespasmo, alveolite alérgica, eosinofilia pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonia).	
Desordens gastrointestinais	Diarreia, dores abdominais, náusea, vômitos	Aumento da amilase, pancreatite*, flatulência		
Desordens hepáticas			Aumento das enzimas hepáticas, parâmetros de colestase e bilirrubina, hepatotoxicidade (incluindo hepatite*, cirrose, disfunção hepática)	
Desordens cutâneas e do	Erupção cutânea		Alopecia reversível.	

tecido subcutâneo	(incluindo urticária, erupção eritematosa)			
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* aguda e crônica, síndrome nefrótica, insuficiência renal) e descoloração da urina	
Desordens do sistema reprodutivo			Oligospermia (reversível)	
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<sup>®</sup>, os quais não indicam a ocorrência de toxicidade renal ou hepática.

Devido a formulação de grânulos de liberação prolongada de Pentasa<sup>®</sup> 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, o tratamento é sintomático e de suporte.

É recomendado o monitoramento da função renal.

### **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

CCDS 2011/06\_v10

