



Pentasa[®]

Laboratórios Ferring Ltda.

Comprimidos de liberação prolongada 500 mg

Enema 10 mg/mL

Grânulos de liberação prolongada 1 g

Grânulos de liberação prolongada 2 g

Supositórios 1 g

APRESENTAÇÕES

VIA ORAL:

Pentasa® comprimido com microgrânulos de liberação prolongada de:
- 500 mg disponível em embalagens contendo 5 blísteres 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 embalagem 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 frasco aplicador 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 blísteres com 7 unidades cada e 28 dedeiras.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Pentasa® comprimido de liberação prolongada de 500 mg:
Cada comprimido com microgrânulos de liberação prolongada contém:
mesalazina 500 mg
Excipientes: povidona, etilcelulose, estearato de magnésio, talco e celulose microcristalina.

Pentasa® Sachê 1 g:
Cada grânulo de liberação prolongada contém:
mesalazina 1000 mg
Excipientes: povidona e etilcelulose.

Pentasa® Sachê 2 g:
Cada grânulo de liberação prolongada contém:
mesalazina 2000 mg
Excipientes: povidona e etilcelulose.

Pentasa® Enema:
Cada enema contém:
mesalazina 1000 mg
Excipientes: edetato dissódico, metabissulfito de sódio, acetato de sódio, ácido clorídrico e água de osmose reversa.

Pentasa® supositório:
Cada supositório contém:
mesalazina 1000 mg

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pentasa[®] comprimido, Enema e supositórios estão indicados como anti-inflamatórios destinados à redução das reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa¹ e doença de Crohn². Também são utilizados para prevenir e reduzir as recidivas dessas enfermidades.

Pentasa[®] supositório está indicado para o tratamento das inflamações do reto (proctite ulcerativa³) e Pentasa[®] enema destinado ao tratamento de doenças inflamatórias nas porções finais do cólon e do reto (proctossigmoidite ulcerativa^{3,4}).

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

¹ CID 10: K.51 - Colite ulcerativa

² CID 10: K.50 - Doença de Crohn

³ CID 10: K 51.2 - Proctite ulcerativa

⁴ CID 10: 10: K51.3 – Retossigmoidite 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 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.¹⁻⁴

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 necessária concentração no local da inflamação para que se obtenha o benefício clínico máximo.⁵

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

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

Os dados encontrados neste estudo confirmam a hipótese de que mesalazina de liberação prolongada 4 g/dia é eficaz e segura para o tratamento de longa duração da manutenção da remissão na 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 duas vezes ao dia.⁹

Referências bibliográficas:

¹ Sandborn, W.J.; Hanauer, S.B. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003.

² Singleton, J. Second trial of Mesalamine therapy in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. Vol. 107 n.2, 1994.

³ Gendre, J.P.; et al. Oral mesalamine (Pentasa) as Maintenance Treatment in Crohn's Disease: A Multicenter Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. Vol. 104 n.2, 1993.

⁴ Hanauer, S.B.; et al. Long-Term management of Crohn's Disease with Mesalamine Capsules (Pentasa). *The American Journal of Gastroenterology*. Vol.88 n.9, 1993.

⁵ Wilding, I.R.; Kenyon, C.J.; Hooper, G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000.

⁶ Di Paolo, M.C.; et al. 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.; et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2004.

⁸ Miner, P.; et al. Safety and Efficacy of Controlled-Release Mesalamine for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol. 40 No. 2, 1995.

⁹ Dignass, A.U.; et al. 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 realizada 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 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) em relação aos comprimidos de Pentasa® administrados quatro vezes ao dia (Ta-q.i.d). O objetivo secundário foi 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 diária em duas vezes 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%

PGA: avaliação médica global.

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 em comparação 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 leve a moderada. Dosa-gens 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.^{2,3}

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

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

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

Os dados encontrados neste estudo confirmam a hipótese de que mesalazina de liberação prolongada 4 g/dia é eficaz e segura para o tratamento de longa duração da manutenção da remissão na 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 duas vezes ao dia (2 x 1 g).⁸

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

Referências Bibliográficas:

¹ Farup, P.G.; et al. Mesalazine 4 g Daily Given as Prolonged-Release Granules Twice Daily and Four Times Daily Is at Least as Effective as Prolonged-Release Tablets Four Times Daily in Patients with Ulcerative Colitis. *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.; et al. 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.; et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2004.

⁷ Miner P.; et al. Safety and Efficacy of Controlled-Release Mesalamine for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol. 40 No. 2, 1995.

⁸ Dignass A.U.; et al. Mesalazine Once Daily is More Effective than Daily in Patients with Quiescent Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Vol. 7, No. 7, 2009.

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

Pentasa® Enema:

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

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

De forma geral, os resultados deste estudo mostraram que a estratégia combinada de tratamento foi mais eficaz e segura. A adição de Pentasa® Enema 1 g (mesalazina) para as quatro primeiras semanas de tratamento com um regime de tratamento oral de 8 semanas com mesalazina 4 g/dia (Pentasa®) resultou em taxas de melhora de 89% em quatro semanas e de 86% em 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. Comparation 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 Marteau P.; et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) 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-análise 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 Marshall J.K.; 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 Gionchetti P.; et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal 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 retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

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

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

Aplicável apenas para formulações orais:

O risco de câncer colorretal (CRC) está ligeiramente aumentado na retocolite ulcerativa.

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

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

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.

Pentasa[®] comprimido de liberação prolongada e Pentasa[®] Sachê grânulos de liberação prolongada consistem em microgrânulos cobertos com etilcelulose. O comprimido desintegra após a administração em microgrânulos revestidos e chega ao duodeno dentro de uma hora após a administração, independentemente da coadministração de alimentos. A mesalazina é continuamente liberada dos microgrânulos revestidos por todo o trato gastrointestinal em qualquer condição de pH enteral.

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

Absorção:

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

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

	Dose única		Estado estacionário	
	$C_{máx}$ (ng/mL)	AUC 0-24 (h.ng/mL)	$C_{máx}$ (ng/mL)	AUC 0-24 (h.ng/mL)
Mesalazina				
2 g BID	5103,51	36.456	6803,70	57.519
4 g OD	8561,36	35.657	9742,51	50.742

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

Peso molecular de mesalazina: 153,13 g/mol; Ac-mesalazina: 195,17 g/mol.

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

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

Distribuição:

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

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

Metabolismo:

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

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

Excreção:

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

Características nos pacientes:

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

A exposição 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 prejudicadas, a diminuição resultante na taxa de eliminação e o aumento na concentração sistêmica de mesalazina, pode aumentar o risco de reações adversas nefrotóxicas.

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

Segurança pré-clínica:

Em todas as espécies testadas foram demonstrados efeitos tóxicos renais. Em ratos e macacos a dosagem e a concentração plasmática nos níveis de não observação de efeitos adversos (NOAELs) excedeu os níveis em humanos em um fator de 2-7,2.

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A maioria dos pacientes que são intolerantes ou hipersensíveis à sulfassalazina pode utilizar Pentasa® sem risco de reações similares. No entanto, pacientes alérgicos à sulfassalazina devem ter cautela ao utilizar o Pentasa® (risco de alergia a salicilato). Podem ocorrer reações adversas cutâneas graves, incluindo reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação ao tratamento com mesalazina. Em caso de reações de intolerância aguda, como cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e/ou o primeiro aparecimento de sinais e sintomas de reações cutâneas graves, como erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade, a terapia deve ser descontinuada imediatamente.

Não é recomendado o uso do produto em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes devem monitorar a função renal através de exames periódicos (por exemplo, avaliações de creatinina sérica), especialmente durante a fase inicial do tratamento. A capacidade urinária deve ser monitorada antes e durante o tratamento. Em pacientes que desenvolveram disfunção renal durante o tratamento, deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. Deve-se aumentar a frequência do monitoramento da função renal, caso o produto seja utilizado concomitantemente com outros agentes nefrotóxicos.

O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlcera gástrica e duodenal. Pacientes com doenças pulmonares, em particular asma, devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

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

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

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

A mesalazina pode causar uma descoloração vermelha-amarronzada na urina após o contato com alvejantes que contém hipoclorito de sódio (como por exemplo, hipoclorito de sódio presente em alguns alvejantes, utilizados na limpeza de banheiros).

Gravidez e lactação

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

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

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

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

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

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do Seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

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

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 creatinina.

Pentasa[®] Sachê: Devido à falta de dados sobre a administração da mesalazina em altas doses na população pediátrica, este medicamento não é recomendado para pacientes menores de 18 anos. Pentasa[®] comprimidos: as crianças devem ser tratadas sob supervisão e orientação contínua de um médico especialista.

Pacientes com função hepática prejudicada

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes e durante o tratamento.

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

Pentasa[®] Enema

Este medicamento contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.

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 à interação não está completamente estabelecido. Recomenda-se o monitoramento regular, através de exames de sangue, para verificar a quantidade de glóbulos brancos sanguíneos e o regime de uso das tiopurinas deve ser ajustado de forma adequada. Há uma fraca evidência de que a mesalazina possa reduzir o efeito anticoagulante da varfarina.

Interação com alimento e álcool

Pentasa[®] comprimido e Pentasa[®] Sachê: o trânsito e a liberação de mesalazina após administração oral são independentes da coadministração de alimento, no entanto, a exposição sistêmica pode ser aumentada.

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 hepática e renal e nos componentes sanguíneos são relatadas como reações adversas raras. Possivelmente ocorram alterações em consequência destas reações adversas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Pentasa® comprimido 500mg, deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), em sua embalagem original, armazenado 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 como o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pentasa® comprimido:

PENTASA® COMPRIMIDO NÃO DEVE SER MASTIGADO.

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

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

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

Posologia:

- Retocolite ulcerativa – Adultos:

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

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

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

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

- Doença de Crohn - Adultos:

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

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

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pentasa® Sachê:

OS GRÂNULOS DE PENTASA® SACHÊ NÃO DEVEM SER MASTIGADOS.

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

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

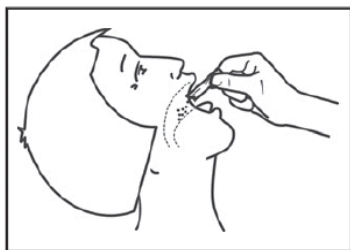


Fig. 1



Fig. 2

Posologia:

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

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

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pentasa® Enema:

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

É recomendado evacuar antes da administração do enema.

1. Imediatamente antes do uso, remova o invólucro de alumínio e agite bem.
2. Para a correta abertura do frasco, gire o aplicador no sentido horário até completar uma volta completa.
3. Proteja a mão colocando-a dentro do saco plástico.
4. Segure o frasco conforme demonstrado na figura.

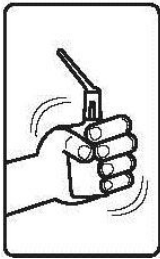
5. Assuma a posição adequada para aplicar o enema: deite-se sobre o lado esquerdo, com a perna esquerda esticada e a perna direita dobrada para equilibrar-se. Cuidadosamente introduza o aplicador no reto e pressione o frasco lentamente, expulsando o líquido. O conteúdo do frasco deve ser administrado dentro de no máximo 30 a 40 segundos. Uma vez que o frasco esteja vazio, retire o aplicador com o frasco ainda pressionado.

6. O conteúdo do enema deve ser mantido no intestino. Mantenha-se relaxado na mesma posição da administração por 5 a 10 minutos ou até a sensação de defecar, caso ocorra, passar.

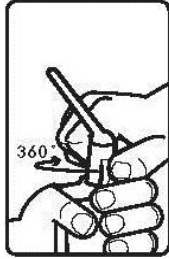
7. Cubra o frasco com o saco plástico antes de descartá-lo.

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

1.



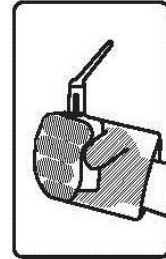
2.



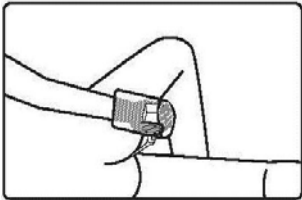
3.



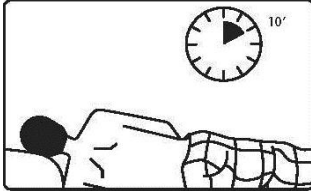
4.



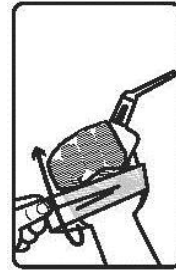
5.



6.



7.



Posologia:

Para adultos: Um enema ao deitar.

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

Pentasa® supositório:

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

É recomendado evacuar antes da administração do supositório.

1. Retire um supositório do blíster.
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, náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, vômito e erupção cutânea.

Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente e reações adversas cutâneas graves, incluindo reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatadas em associação com o tratamento com mesalazina (ver seção 5. Advertências e Precauções).

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

As seguintes reações adversas, apresentadas por sistemas corporais, foram relatadas com frequência desconhecida (isto é, menos de 1% dos pacientes) em testes clínicos realizados para retocolite 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 retocolite ulcerativa, anorexia, aumento da fosfatase alcalina, aumento do LDH (lactato desidrogenase), candidíase (infecção fúngica), constipação, disfagia, distensão abdominal, fezes anormais (alterações na cor e textura), incontinência fecal, melena, sangramento gastrointestinal, sangramento retal, sede, úlcera de esôfago, úlcera duodenal, ulceração bucal.

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

Outras reações: albuminúria, amenorreia, astenia, aumento da lipase, câibras nas pernas, conjuntivite, dor no peito, hematúria, hipomenorreia, 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 ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Desordens do sistema nervoso: cefaleia.

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

Desordens da pele e tecidos subcutâneos: erupção cutânea (incluindo urticária, erupção eritematosa).

Sistema imune: pirexia (febre).

Musculoesqueléticas e ossos: artralgia e astenia.

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

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$):

Desordens do sistema nervoso: tontura.

Desordens cardíacas: miocardite* e pericardite*.

Desordens gastrointestinais: aumento da amilase e pancreatite* aguda.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos: fotossensibilidade**.

Reação muito rara ($< 1/10.000$):

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

Desordens do sistema imune: reação de hipersensibilidade incluindo exantema alérgico, reação anafilática.

Desordens do sistema nervoso: neuropatia periférica.

Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais: reações pulmonares alérgicas e fibróticas (incluindo dispneia, tosse, broncoespasmo e alveolite alérgica), eosinofilia pulmonar, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar e pneumonite.

Desordens gastrointestinais: pancolite.

Desordens hepático-biliares: aumento das enzimas hepáticas (transaminases) e parâmetros de colestase (ex: fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase e bilirrubina), hepatotoxicidade (incluindo hepatite*, hepatite colestática, cirrose, insuficiência hepática).

Desordens da pele e tecidos subcutâneos: alopecia reversível, dermatite alérgica, eritema multiforme, edema de Quincke e reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Desordens musculoesqueléticas, de tecidos conectivos e ossos: mialgia, artralgia, reações similares ao lúpus eritematoso (lúpus eritematoso sistêmico).

Desordens urinárias e renais: comprometimento da função renal (incluindo nefrite intersticial* aguda e crônica, síndrome nefrótica, insuficiência renal) e alteração da cor da urina***.

Desordens do sistema reprodutor: oligospermia (reversível).

Sistema cardíaco: derrame pericárdico.

Desordens gerais e no local da administração: febre.

Reações com frequência desconhecida:

Desordens 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.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos: angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Desordens urinárias e renais: nefrolitíase***.

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

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

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

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

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

10. SUPERDOSE

Experiência aguda em animais:

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

Experiência em humanos:

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

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

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.2876.0002

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

Produzido por:

Ferring International Center SA – FICSA
St. Prex, Suíça

Pentasa® Enema:

Produzido por:

Ferring Leciva a.s.
Jesenice u Prahy, República Tcheca

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

Importado e Registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.
Av. Engenheiro Luis Carlos Berrini, n° 105, 12° andar
04571-900 - São Paulo - SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

CCDS_v18

BUL_PEN_VPS_07



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/12/2013	1034123/13-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Harmonização do texto de bula segundo RDC 47/09 e RDC 60/12.)	-	-	-	-	-INDICAÇÕES -RESULTADOS DE EFICÁCIA -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -CONTRA-INDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO -POSOLOGIA E MODO DE USAR -REAÇÕES ADVERSAS -SUPERDOSE	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
07/08/2015	0701631/15-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
19/10/2015	0916561/15-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	30/01/2015	0090004/15-4	1317 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	09/03/2015	APRESENTAÇÕES - a adição da apresentação “Grânulos de liberação prolongada 1 g com 30 sachês” referente a petição de inclusão de nova apresentação	VP/VPS	-Grânulos de liberação prolongada 1 g - Comprimidos de liberação prolongada 1 g

		60/12					comercial - aproveitamos a notificação eletrônica também para retirar a apresentação “Comprimidos de liberação prolongada 1 g” (apresentação não comercializada)		
03/06/2016	1865109/16-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2015	0090004/15-4	1317 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	09/03/2015	APRESENTAÇÕES - a adição da apresentação “Comprimidos de liberação prolongada 1 g com 30 comprimidos” referente a petição de inclusão de nova apresentação comercial	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 1 g
20/02/2017	0281445/17-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
09/11/2017	2188291/17-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: -O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? -COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? -O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESDE MEDICAMENTO?	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g

							VPS: -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -REAÇÕES ADVERSAS -SUPERDOSE		
27/12/2017	2322168/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: -QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? -O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESDE MEDICAMENTO? VPS: -REAÇÕES ADVERSAS -SUPERDOSE	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
30/01/2018	0074966/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2014	0889868/14-5	10227 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de posologia	02/01/2018	VP: - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	- Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g
04/06/2019	0539083/19-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	0393164/19-1	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento		I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE/ INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg

		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2015	1065189/15-6	10218 MEDICAMENTO NOVO – Ampliação do prazo de validade	06/05/2019	SAÚDE 5 – ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS		
27/04/2021	1616641/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
27/07/2022	4461636/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2019	1022703/19-2	11023 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	30/08/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- Supositórios 1 g

			12/04/2022	2325366/22-7	1444 – MEDICAMENTO NOVO – Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	16/05/2022	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	- Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g
24/03/2023	0299262/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-APRESENTAÇÕES 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? -DIZERES LEGAIS -APRESENTAÇÕES 1. INDICAÇÕES	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g

							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS -DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--