



MESALAZINA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

800mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

mesalazina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, 1999.

APRESENTAÇÃO

Comprimido Revestido.

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

mesalazina800mg
excipientes q.s.p1 comprimido revestido
(amido, celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, talco, povidona, estearato de magnésio, copolímero de acrilato de etila, metacrilato de cloreto de trimetilamônio de etila e metacrilato de metila, dióxido de silício, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila (1:2), amarelo crepúsculo laca de alumínio, dióxido de titânio, citrato de trietila, óxido de ferro vermelho, e macrogol).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A mesalazina é indicada como anti-inflamatório de ação local no tratamento de doenças inflamatórias intestinais na fase aguda e na prevenção ou redução das recidivas destas enfermidades, tais como Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI) (tanto a colite como a proctite ulcerativa) e Doença de Crohn colônica.

A mesalazina comprimidos revestidos 800mg é também indicada para o tratamento sintomático da doença diverticular do cólon, associada ou não com terapia à base de antibióticos como ampicilina/sulbactam ou rifaximina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A mesalazina é comprovadamente o fármaco de escolha para se obter a remissão da doença na colite ulcerativa, na Doença de Crohn e na doença diverticular do cólon, bem como na prevenção da diverticulite. Por suas características farmacológicas, mesalazina tem apresentado significativos índices de eficácia em estudos clínicos comparativos tanto em terapia de doença ativa como na manutenção da remissão. Em um estudo prospectivo aberto, mesalazina 800mg quatro vezes ao dia por via oral foi eficaz no tratamento da colite ulcerativa leve a moderada em pacientes intolerantes ou alérgicos à sulfassalazina.¹

Um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, com 158 pacientes, comparando mesalazina nas doses de 1,6g/dia e 2,4g/dia com placebo resultou em redução da atividade da doença significativamente maior comprovada endoscopicamente - 49% com mesalazina vs. 27% com placebo ($p=0,048$). Os pacientes do grupo com dose mais elevada responderam de forma mais rápida do que o placebo ou à dose mais baixa, além de apresentarem melhoras acentuadas do sangramento retal e da frequência de evacuações.² Uma relação dose-resposta no tratamento com mesalazina de liberação controlada ficou evidente em um estudo de quatro semanas no qual se observou resposta endoscópica significativamente superior (remissão mais melhora) em 63% vs. 32% ($p<0,05$) e remissão clínica em 46% vs. 12% dos pacientes ($p<0,05$) tratados respectivamente com 3,6g/dia e 1,2g/dia.³ O estudo ASCEND II comprovou que os pacientes com colite ulcerativa tratados com 4,8g/dia de mesalazina 800mg apresentam maior possibilidade de melhora global após seis semanas de terapia que os pacientes tratados com doses de até 2,4g/dia.⁴ Na manutenção da remissão da colite ulcerativa, um estudo duplo-cego, randomizado, de 6 meses de avaliação, envolvendo 264 pacientes tratados com doses de 0,8g/dia ou 1,6g/dia de mesalazina ou com placebo resultou em manutenção da remissão endoscópica da doença em 70,1% dos pacientes tratados com 1,6g/dia vs. 48,3% dos que receberam placebo ($p=0,005$).⁵

Na Doença de Crohn ativa leve a moderada, 3,2g/dia de mesalazina foram superiores a placebo na melhora dos sintomas após 16 semanas de tratamento em um estudo duplo-cego randomizado. A resposta clínica global com a mesalazina foi significativamente maior ($p<0,05$) que com placebo: respectivamente 45% e 22%.⁶ Estes resultados comprovam os verificados em um amplo estudo ($n=302$) multicêntrico não-comparativo, que registrou melhora sintomática em 81 a 98% dos pacientes.⁷

A eficácia do uso isolado da mesalazina na doença diverticular sintomática foi avaliada em um estudo clínico com 70 pacientes tratados com mesalazina e rifaximina por 10 dias/mês: um grupo recebeu rifaximina 200mg duas vezes ao dia, outro grupo recebeu rifaximina 400mg duas vezes ao dia, um terceiro foi tratado com mesalazina 400mg duas vezes ao dia e um quarto grupo com mesalazina 800mg duas vezes ao dia. No basal e após três meses de tratamento foram registrados os dados referentes a 11 diferentes variáveis avaliadas por meio de uma escala qualitativa de quatro pontos. Os pacientes tratados com mesalazina tiveram os menores escores globais aos três meses ($p<0,001$). Os autores concluíram que a mesalazina é tão eficaz quanto a rifaximina na diminuição de alguns sintomas, mas parece ser melhor que esta na melhora do escore global desses pacientes.⁸ Outro grupo de investigadores também avaliou a eficácia da mesalazina em comparação com a rifaximina na melhora sintomatológica da doença diverticular não-complicada, utilizando quatro esquemas terapêuticos distintos em 248 pacientes com diagnóstico comprovado por colonoscopia e enema baritado. A avaliação clínica foi efetuada a cada três meses durante 12 meses. Os resultados permitiram aos investigadores concluir que a administração de mesalazina é eficaz para a remissão sintomatológica da doença diverticular não-complicada do cólon aos seis e doze meses de acompanhamento. Alguns sintomas apresentam melhora mais acentuada com a posologia de 800mg de mesalazina duas vezes ao dia do que com os demais esquemas terapêuticos.⁹ O efeito terapêutico da mesalazina na doença diverticular sintomática foi demonstrado em outro estudo, uma vez que a adição deste agente à terapia com rifaximina ofereceu aos pacientes uma probabilidade

maior de permanecerem livres de recidivas sintomáticas ($p=0,0005$) e de fenômenos micro-hemorrágicos ($p=0,001$).¹⁰

A terapia tópica com supositórios de mesalazina provou ser eficaz na colite distal e na proctite ulcerativa. Nos estudos clínicos, a remissão da doença aguda variou de 60 a 93% após duas a quatro semanas de tratamento. A administração diária dos supositórios foi eficaz para prevenção da recorrência de proctite ulcerativa ou da proctosigmoidite.¹¹ Um estudo randomizado de grupos paralelos comparou a eficácia de dois esquemas posológicos de mesalazina supositório na proctite ulcerativa [500mg duas vezes ao dia (2x/dia) e 1.000mg uma vez ao dia (1x/dia) por 6 semanas]. Os pacientes foram avaliados clínica e endoscopicamente. Considerando o índice de atividade da doença (medida primária de eficácia), ambas as posologias foram eficazes sem distinção significativa entre elas (redução >75%): no grupo de 500mg 2x/dia, o índice foi reduzido após 6 semanas de 6,6 para 1,6 e, no de 1.000mg 1x/dia, de 6,2 para 1,3. Houve melhora substancial dos sintomas respectivamente em 78% e 86% ao final do tratamento.¹²

Referências bibliográficas:

1. Habal FM & Greenberg GR: Treatment of ulcerative colitis with oral 5-aminosalicylic acid including patients with adverse reactions to sulfasalazine. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:15-19.
2. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, et al: Oral mesalamine (Asacol(R)) for mildly to moderately active ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1991;115:350-355.
3. Miglioli M, et al. Oral delayed-release mesalazine in the treatment of mild ulcerative colitis: a dose ranging study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990;2:229-34.
4. Hanauer SB, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8g/day (800mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478-85.
5. Mesalamine study group. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis: a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:204-11.
6. Tremaine W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19(4):278-82.
7. Barletti C, et al. Outcomes from a large clinical survey in 302 patients suffering from Crohn's disease treated with oral mesalazine (Asacol Rm). *Ital J Gastroenterol* 1991;23:647-8.
8. Di Mario F, et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Dig Dis Sci* 2005;50(3):581-6.
9. Aragona G, et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Digestive Disease Week 2004. Abstract S1769*.
10. Ierfone N, et al. Moderni orientamenti nel trattamento medico della malattia diverticolare sintomatica. *G Chir* 2006;27(3):93-6.
11. De Vos M. Clinical pharmacokinetics of slow release mesalazine. *Clin Pharmacokinet* 200;39(2):85-97.
12. Lamet M, et al. Efficacy and safety of mesalamine 1g HS versus 500mg BID suppositories in mild to moderate proctitis: a multicenter randomized study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(7):625-30.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

O uso da mesalazina (ácido 5-aminossalicílico) no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (Retocolite Ulcerativa Inespecífica – RCUI e Doença de Crohn) e na doença diverticular do cólon resulta das pesquisas sobre o mecanismo de ação da sulfassalazina. A sulfassalazina é clivada por ação das bactérias da flora intestinal, gerando sulfapiridina e mesalazina. De acordo com dados recentes, a atividade terapêutica é atribuída à mesalazina (único metabólito biologicamente ativo), enquanto a maior parte dos efeitos adversos é causada pela sulfapiridina.

A mesalazina parece exercer efeito anti-inflamatório dermatológico direto no tecido conectivo patologicamente alterado.

Pacientes que não toleraram a terapia com sulfassalazina têm sido tratados com êxito com a mesalazina. O mecanismo de ação da mesalazina ainda não está totalmente elucidado. Nas concentrações alcançadas no intestino grosso durante o tratamento, a mesalazina inibe a migração de leucócitos polimorfonucleares e a lipoxigenase das células. Também ocorre inibição da produção de leucotrienos pró-inflamatórios (LTB4 e 5-HETE) pelos macrófagos da parede intestinal. Além disso, em condições experimentais a mesalazina inibe a ciclooxigenase e, desta forma, a liberação da tromboxana B2 e da prostaglandina E2, mas o significado clínico deste efeito não está claro.

A mesalazina inibe a formação do Fator de Agregação Plaquetária (PAF), tendo, ainda, atividade antioxidante, o que diminui a formação de produtos contendo oxigênio reativo, favorecendo a captação de radicais livres. Além disso, experimentalmente a mesalazina inibe a secreção de água e de cloreto e aumenta a reabsorção de sódio no intestino.

Propriedades farmacocinéticas

O revestimento dos comprimidos revestidos evita a sua degradação no trato digestivo superior permitindo a liberação da mesalazina apenas no íleo e no cólon, onde o pH é maior que 7. A maior parte, aproximadamente 75% da dose de mesalazina administrada por via oral, não é absorvida, sendo eliminada com as fezes de forma inalterada, estando assim disponível para exercer uma atividade anti-inflamatória local. A ligação da mesalazina às proteínas plasmáticas é de 43% e a da acetilmesalazina é de 78%. A mesalazina é metabolizada tanto pelo fígado quanto pela mucosa intestinal no derivado inativo ácido N-acetil-5 aminosalicílico (Ac-5-ASA). A eliminação fecal ocorre na forma de mesalazina e Ac-5-ASA, e a eliminação da fração absorvida ocorre predominantemente através dos rins na forma do metabólito Ac-5-ASA. Parte da droga também é excretada pela bile. A meia-vida de eliminação da mesalazina é de aproximadamente uma hora, e a da acetilmesalazina é de poucas horas. Após a administração repetida dos comprimidos revestidos durante sete dias, pela manhã e à noite, as quantidades de mesalazina absorvida, eliminada de forma inalterada e como metabólito N-acetilado, são respectivamente de 21,2 e 20,9% no estado de equilíbrio.

Dados de segurança pré-clínicos

Como a mesalazina é a parte ativa da sulfassalazina e a farmacologia da sulfassalazina é bem conhecida, não se realizaram novas investigações farmacológicas pré-clínicas com a mesalazina. A toxicidade da mesalazina após administração oral foi avaliada em vários experimentos com dose única e doses repetidas, e não se observou toxicidade significativa. Quando uma dose de 1g/kg/dia foi administrada repetidamente em ratos, houve danos nos rins e no trato gastrointestinal.

No teste de Ames, a mesalazina não se mostrou mutagênica e não mostrou propriedades carcinogênicas em estudos com camundongos e ratos. Também não se observaram efeitos teratogênicos em ratos (dose de 360mg/kg) ou coelhos (dose de 480mg/kg). Além disso, a mesalazina não afetou a fertilidade de ratos machos e fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a salicilatos e aos componentes da fórmula do produto.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiências hepática e renal graves, com uma taxa de filtração glomerular menor que 30mL/min, úlcera gástrica e duodenal ativa ou com tendência elevada a sangramento.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como todos os salicilatos, a mesalazina deve ser utilizada com cautela por pacientes com úlceras gástricas ou duodenais, por pacientes asmáticos e por pacientes com função renal prejudicada em razão das reações de hipersensibilidade.

Em casos isolados, devido à alteração do trânsito e/ou do pH intestinal, pode ocorrer a eliminação do comprimido revestido de mesalazina nas fezes, sem ocorrer sua completa desintegração. Nestes casos a terapia deve ser reavaliada. Um número limitado de relatos de comprimidos íntegros nas fezes foi recebido. O que parece ser os comprimidos intactos pode em alguns casos, ser o revestimento completamente vazio do comprimido. Os comprimidos liberam seu conteúdo no intestino mesmo que o revestimento não dissolva completamente. Uma vez que o pH 7 é alcançado, rachaduras no revestimento do comprimido são suficientes para liberar a mesalazina dos comprimidos. Esse processo é irreversível a partir desse ponto e a mesalazina será liberada continuamente, independente do pH intestinal. Se essa ocorrência persistir, o paciente deve consultar seu médico.

O produto contém lactose e deve ser evitado por pacientes com intolerância a esta substância.

A diminuição da contagem e da função dos espermatozoides observada com a sulfassalazina parece não estar associada à mesalazina.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade cardíaca (miocardite e pericardite). Usar com cautela em pacientes que tenham predisposição a essas condições.

Em pacientes com doenças tromboembólicas ou outros fatores de risco, recomenda-se monitoramento dos parâmetros hematológicos.

Pacientes com hipersensibilidade à sulfassalazina devem usar o produto com cautela e observação médica por risco de reação cruzada.

Em caso de prejuízo na função pulmonar, especialmente asma, os pacientes precisam ser cuidadosamente monitorados.

Em pacientes com histórico de hipersensibilidade à sulfassalazina, a terapia deve ser iniciada somente sob supervisão médica cuidadosa. O tratamento deve ser interrompido imediatamente se sintomas agudos de intolerância ocorrerem, tais como cólicas, dor abdominal, febre, dor de cabeça severa ou rash.

Casos muito raros de discrasia sanguínea foram reportados. Investigações hematológicas, incluindo contagem sanguínea completa, devem ser realizadas antes do início e durante a terapia, de acordo com a avaliação médica. Tais testes são recomendados 14 dias após o início do tratamento com 2-3 medições após outras 4 semanas. Se os resultados forem normais, os testes são recomendados trimestralmente. No caso do aparecimento de doenças adicionais, mais testes de controle são necessários. Este procedimento deve ser seguido especialmente se o paciente desenvolver sinais e sintomas sugestivos de discrasia sanguínea durante o tratamento, tais como sangramentos sem explicação, hematomas, púrpura, anemia, febre persistente ou dor de garganta. Tratamento com mesalazina deve ser interrompido imediatamente se houver suspeita ou evidência de discrasia sanguínea e os pacientes devem procurar orientação médica imediata.

Reações adversas cutâneas graves: Reações adversas cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e Rash Medicamentoso com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foram relatados com o uso de mesalazina. Descontinuar a mesalazina no primeiro aparecimento de sinais ou sintomas de reações adversas cutâneas graves ou outros sinais de hipersensibilidade e considerar uma avaliação adicional.

Gravidez e lactação: deve-se ter cuidado quando a mesalazina for administrada à pacientes grávidas ou lactantes. Em princípio, o produto não deve ser empregado em gestantes e lactantes, exceto quando absolutamente necessário. O risco teórico de kernicterus relacionado à sulfapiridina (parte da molécula da sulfassalazina) é evitado com mesalazina. Estudos pré-clínicos não revelaram evidência de efeitos teratogênicos ou de toxicidade fetal oriundos da mesalazina. A pequena experiência de uso da mesalazina durante a gravidez não revelou efeito prejudicial ao feto; entretanto, a mesalazina deve ser usada com cautela durante a gravidez e somente quando os benefícios para a mãe forem superiores aos riscos potenciais ao feto. Detectaram-se baixas concentrações de mesalazina e de seu metabólito N-acetilado no leite materno, mas o significado clínico desta evidência ainda não foi determinado. Portanto, deve-se ter cautela na administração da mesalazina a lactantes.

Categoria B de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Pacientes idosos: em pacientes idosos existe o risco de ocorrência de discrasias sanguíneas. O uso em idosos deve ser feito com cuidado e somente em pacientes com função renal normal.

Pacientes pediátricos: ainda não está estabelecida a segurança do produto em crianças.

Pacientes com insuficiência renal: a mesalazina não é recomendada para pacientes com a função renal prejudicada, devendo-se ter cautela com pacientes com proteinúria ou cujos níveis sanguíneos de ureia estejam aumentados. A mesalazina é rapidamente excretada pelos rins, principalmente o seu metabólito ácido N-acetil-5-aminosalicílico. Em ratos, altas doses da mesalazina administradas por via IV causaram toxicidade tubular e glomerular. Em caso de ocorrência de problemas renais durante o tratamento deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina.

Nesses casos recomenda-se monitorar a função renal, especialmente no início do tratamento. Em tratamentos prolongados é também necessário monitorar regularmente a função renal, iniciando-se, geralmente, após 14 dias do início da medicação, com 2-3 medições após outras 4 semanas. No caso de mesalazina comprimidos revestidos, se os resultados forem normais, recomenda-se realizar o exame trimestralmente. No caso do aparecimento de doenças adicionais, mais testes serão necessários. Tratamento com mesalazina deve ser interrompido imediatamente se houver evidência de insuficiência renal e os pacientes devem procurar orientação médica imediata.

Em pacientes com doença renal moderada ou grave relataram-se alterações na função renal e até falência renal. Portanto, recomenda-se cautela no uso de mesalazina nesses pacientes. O médico deverá avaliar a relação risco/benefício para o seu uso.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com doença hepática existem relatos de insuficiência hepática com uso de mesalazina. Portanto, recomenda-se cautela no uso da mesalazina nesses pacientes. O médico deverá avaliar a relação risco/benefício para o seu uso.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, amarelo crepúsculo laca de alumínio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ação hipoglicemiante das sulfonilureias pode ser intensificada, assim como a hemorragia gastrointestinal causada por cumarínicos.

A administração oral da mesalazina pode potencializar a toxicidade do metotrexato. O efeito uricosúrico da probenecida e da sulfampirazona pode ser diminuído, assim como a ação diurética da furosemida e da espironolactona. A ação tuberculostática da rifampicina também pode ser diminuída. Em tese, a administração concomitante de anticoagulantes orais deve ser feita com cautela.

Substâncias como a lactulose, que diminuem o pH do cólon, podem reduzir a liberação da mesalazina dos comprimidos revestidos.

A mesalazina pode aumentar o efeito imunossupressivo da azatioprina e 6-mercaptopurina. Ao se iniciar a terapia combinada, a contagem sanguínea, especialmente de leucócitos e linfócitos, deve ser monitorada repetidamente (vide item “**Advertências e precauções**”).

A sulfassalazina reduz a absorção da digoxina. Não há dados da interação entre mesalazina e digoxina.

O uso concomitante de agentes nefrotóxicos conhecidos, com Anti-Inflamatórios Não Esteroidais e azatioprina pode aumentar o risco de reações renais. Entretanto, não houve eventos adversos relatados com essa interação (vide item “**Advertências e precauções**”).

Estudos de interação em pacientes adultos e pediátricos não foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses

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

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

A mesalazina apresenta-se como comprimido oblongo, revestido e de cor marrom avermelhada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é de 800 a 2.400mg por dia, igualmente dividida a critério médico, dependendo da gravidade do caso. Nos casos mais graves a posologia pode ser aumentada para 4.800mg ao dia.

De forma geral recomendam-se as seguintes posologias para adultos em doses divididas diariamente:

Colite ulcerativa:

- indução da remissão: dose de 2.400 - 4.800mg.

- manutenção da remissão: dose de 1.200 - 2.400mg, podendo ser aumentada para 4.800mg.

Doença de Crohn:

- manutenção da remissão: dose de 2.400mg.

Doença diverticular sintomática:

- 800mg duas vezes ao dia durante sete dias consecutivos a cada mês.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ocorrem reações adversas como náuseas, diarreia, vômitos, dor abdominal, cefaleia e flutuações do humor em uma pequena proporção de pacientes que previamente não toleraram a sulfassalazina.

A mesalazina pode estar associada com a exacerbação dos sintomas de colite nos pacientes que tiveram previamente problemas com a sulfassalazina.

Os efeitos indesejados relatados de nove estudos clínicos e seis estudos abertos para os quais a associação com o uso da mesalazina é suspeita e não pode ser descartada estão apresentados abaixo, juntamente com as reações observadas na bula internacional da mesalazina. As reações adversas reportadas somente da

experiência no pós-comercialização ou literatura são consideradas de frequência rara ($<0,1\%$) ou desconhecida e estão representadas abaixo.

O efeito indesejável mais comum foi dor de cabeça. As seguintes reações indesejáveis foram relatadas: náusea, dispepsia, dor abdominal, tontura, rash, vômitos, artralgia, diarreia e febre medicamentosa.

Há relatos das seguintes reações adversas, distribuídas em grupos de frequência:

Reação muito comum ($>1/10$): dor de cabeça.

Reações comuns ($> 1/100$ e $<1/10$): tontura, parestesia, náusea, dispepsia, dor abdominal, vômitos, diarreia, rashes, artralgia, febre medicamentosa.

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): anemia, zumbido, flatulência, prurido, urticária, mialgia, inefetividade terapêutica.

Reações raras ($>1/10.000$ e <1.000): desordens sanguíneas, leucopenia por depressão da medula óssea, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, miocardite, pericardite, reações alérgicas pulmonares, pneumonia intersticial, pneumonia eosinofílica, dispneia, dor no peito, distúrbios pulmonares, tosse, pneumonia, exacerbação dos sintomas da colite, pancreatite, hepatite, alopecia, lúpus eritematoso medicamentoso com pericardite e pleuropericardite (como sintomas proeminentes, assim como rash e artralgia), nefrite intersticial, síndrome nefrótica, insuficiência renal (que pode ser revertida na retirada do medicamento), aumento na bilirrubina sanguínea, resultados anormais nos testes de função hepática, palpitações, vasodilatação, acne, desordens nas unhas, fotossensibilidade, ressecamento da pele, sudorese, anorexia, anormalidades nas fezes (alterações na cor e textura), aumento das enzimas hepáticas, aumento de LDH, constipação, disfagia, distensão abdominal, eructação, sangramento gastrointestinal, sede, úlcera duodenal, úlcera esofágica, ulceração bucal, depressão, insônia, sonolência, albuminúria, astenia, aumento da amilase, aumento da lipase, conjuntivite, dores nas pernas, edema, hematúria, hipomenorréia, incontinência urinária, mal-estar, metrorragia, Síndrome de Kawasaki, trombocitemia, angioedema, pneumonite, reações de hipersensibilidade (que podem incluir eosinofilia), reações anafiláticas, Síndrome de Steven-Johnson e Síndrome de DRESS (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms – Rash Medicamentoso com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos).

Reações de frequência desconhecida: cromatúria (descoloração da urina causada pelo contato com superfícies tratadas com alvejante contendo hipoclorito e produtos de mesalazina, incluindo seu metabólito inativo), flutuações de humor, meta-hemoglobinemia, vasculite miocardite fatal, pleurisia, Necrólise Epidérmica Tóxica, cirrose, icterícia, icterícia colestática e possível dano hepatocelular, que inclui necrose do fígado e insuficiência hepática. Alguns desses casos foram fatais. Houve um relato de Síndrome de Kawasaki que levou a alterações da função hepática.

Têm sido relatadas reações de hipersensibilidade (como exantema alérgico, febre, broncoespasmo, lúpus eritematoso, rashes e artralgia).

Estes efeitos ocorrem independentemente da dose administrada.

Dos efeitos indesejáveis acima, um número desconhecido está mais associado à doença intestinal do que à mesalazina.

Isso é válido especialmente para os efeitos indesejáveis gastrointestinais e artralgia (vide item “Advertências e precauções”).

Deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina (que pode ser revertida na retirada do medicamento) em pacientes que desenvolverem disfunção renal durante o tratamento (vide item “Advertências e precauções”).

Para evitar a discrasia sanguínea resultante da depressão da medula óssea os pacientes devem ser monitorados com cuidado (vide item “Advertências e precauções”).

A coadministração de medicamentos imunossupressores tais como azatioprina e 6-mercaptopurina pode precipitar a leucopenia (vide item “Interações medicamentosas”).

O uso concomitante de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais pode aumentar o risco de reações renais (vide item “Interações medicamentosas”).

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

10. SUPERDOSE

Em vista das propriedades farmacocinéticas da mesalazina, não se esperam efeitos tóxicos diretos, mesmo após a ingestão de grande quantidade da substância. Deve-se ter cautela, considerando os possíveis efeitos adversos gastrintestinais.

No caso de superdose podem ocorrer os mesmos sintomas relacionados à intoxicação por salicilatos, tais como acidose ou alcalose, hiperventilação, edema pulmonar, desidratação por transpiração excessiva e vômito, hipoglicemia, distúrbios do Sistema Nervoso Central e hipotermia. Neste caso, o tratamento deve

ser sintomático com a restauração do equilíbrio ácido-básico, hidratação do paciente e administração de glicose.

Na eventualidade de administração acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se lavagem gástrica e administração intravenosa de eletrólitos para promover a diurese.

Não há antídoto específico.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/01/2016	1156705/16-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2016	1156705/16-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2016	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido revestido
21/02/2018	0133213/18-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/02/2018	0133213/18-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/02/2018	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido
05/03/2020	0674371/20-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2020	0674371/20-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Comprimido revestido
14/01/2021	0178961/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2021	0178961/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2021	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido revestido
							9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
27/09/2021	3814064/21-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2021	3814064/21-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2021	III - DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido
								VPS	
08/09/2022	0178961/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2022	0178961/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2022	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido revestido

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
29/05/2023	0544719239	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2023	0544719239	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2023	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP VPS	Comprimido revestido
							9. REAÇÕES ADVERSAS		
24/06/2024	0976146/240 0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2024	0976146/24-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2024	- ADEQUAÇÃO A IN INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 200, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2022 - DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido
--		10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--		10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.	VP/VPS	Comprimido revestido