



## **MESACOL<sup>®</sup>**

Takeda Pharma Ltda.

Supositório 500 mg

Comprimido revestido 800 mg

# MESACOL<sup>®</sup>

mesalazina

## APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem com 10 ou 30 comprimidos revestidos.

Supositório de 500 mg. Embalagem com 15 supositórios.

## USO ORAL - MESACOL comprimidos revestidos

## USO ANORRETAL - MESACOL supositórios

## USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 800 mg de mesalazina.

Excipientes: lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco, povidona, dióxido de silício, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, citrato de trietila, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, macrogol.

Cada supositório contém 500 mg de mesalazina.

Excipiente: mistura de glicérides de ácidos graxos saturados.

### 1. INDICAÇÕES

MESACOL é indicado 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.

MESACOL Comprimidos 800 mg é também indicado para o tratamento sintomático da doença diverticular do cólon, associado 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, MESACOL 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, MESACOL 800 mg quatro vezes ao dia por via oral foi eficaz no tratamento da colite ulcerativa leve a moderada em pacientes intolerantes ou alérgicos à sulfassalazina.<sup>1</sup>

Um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, com 158 pacientes, comparando MESACOL nas doses de 1,6 g/dia e 2,4 g/dia com placebo resultou em redução da atividade da doença significativamente maior comprovada endoscopicamente – 49% com MESACOL 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.<sup>2</sup> 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 3,6 g/dia e 1,2 g/dia.<sup>3</sup> O estudo ASCEND II comprovou que os pacientes com colite ulcerativa tratados com 4,8 g/dia de mesalazina (MESACOL 800 mg) apresentam maior possibilidade de melhora global após seis semanas de terapia que os pacientes tratados com doses de até 2,4 g/dia.<sup>4</sup> Na manutenção da remissão da colite ulcerativa, um estudo duplo-cego, randomizado, de 6 meses de avaliação, envolvendo 264 pacientes tratados com doses de 0,8 g/dia ou 1,6 g/dia de MESACOL ou com placebo resultou em manutenção da remissão endoscópica da doença em 70,1% dos pacientes tratados com 1,6 g/dia vs. 48,3% dos que receberam placebo ( $p=0,005$ ).<sup>5</sup>

Na doença de Crohn ativa leve a moderada, 3,2 g/dia de MESACOL 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% .<sup>6</sup> Estes resultados comprovam os verificados em um amplo estudo ( $n=302$ ) multicêntrico não-comparativo, que registrou melhora sintomática em 81 a 98% dos pacientes.<sup>7</sup>

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 200 mg duas vezes ao dia, outro grupo recebeu rifaximina 400 mg duas vezes ao dia, um terceiro foi tratado com mesalazina 400 mg duas vezes ao dia e um quarto grupo com mesalazina 800 mg 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.<sup>8</sup> 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 800 mg de mesalazina duas vezes ao dia do que com os demais esquemas terapêuticos.<sup>9</sup> 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-hemorragicos ( $p=0,001$ ).<sup>10</sup> A terapia tópica com supositórios de MESACOL 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.<sup>11</sup> Um estudo randomizado de grupos paralelos comparou a eficácia de dois esquemas posológicos de mesalazina supositório na proctite ulcerativa [500 mg duas vezes ao dia (2x/dia) e 1000 mg uma vez ao dia (1x/dia) por 6 semanas]. Os pacientes foram avaliados clinicamente 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 500 mg 2x/dia, o índice foi reduzido após 6 semanas de 6,6 para 1,6 e, no de 1000 mg 1x/dia, de 6,2 para 1,3. Houve melhora substancial dos sintomas respectivamente em 78% e 86% ao final do tratamento.<sup>12</sup>

#### 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 4.8 g/day (800 mg 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 randomized, 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 sintomática. *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 500 mg 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 tópico 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 cicloxigenase 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

**Comprimidos:** O revestimento dos comprimidos 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-5aminosalicílico (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 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.

**Supositórios:** Entre 5% e 30% da mesalazina (5-ASA) administrada por via retal é absorvida. Portanto, não se pode excluir definitivamente um efeito sistêmico. A 5-ASA e o Ac-5-ASA não atravessam a barreira hematoencefálica; a ligação da 5-ASA às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%, e do Ac-5-ASA é de aproximadamente 80%. A maior parte da 5-ASA é acetilada para Ac-5-ASA no intestino, mas parte é acetilada no fígado. Apenas uma pequena porção da 5-ASA é convertida em outros metabólitos, por exemplo por hidroxilação. A meia-vida plasmática da 5-ASA é de uma hora, e a do Ac-5-ASA é de várias horas. Ambas as substâncias são eliminadas na urina e nas fezes.

#### **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 1 g/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 360 mg/kg) ou coelhos (dose de 480 mg/kg). Além disso, a mesalazina não afetou a fertilidade de ratos machos e fêmeas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade a salicilatos e aos componentes da fórmula de MESACOL comprimido ou supositório.

**Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiências hepática e renal graves, com uma taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/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 de MESACOL 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 MESACOL 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 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 MESACOL. 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.**

**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:** MESACOL não é recomendado para pacientes com a função renal prejudicada, devendo-se ter cautela com pacientes com proteinúria ou cujos níveis sanguíneos de uréia 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 MESACOL comprimidos revestidos, se os resultados forem normais, recomenda-se realizar o exame trimestralmente. Para MESACOL supositório, se os resultados forem normais, recomenda-se realizar os exames a cada 6 meses e anualmente após 5 anos. No caso do aparecimento de doenças adicionais, mais testes serão necessários. Tratamento com MESACOL 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 MESACOL 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 do MESACOL nesses pacientes. O médico deverá avaliar a relação risco/benefício para o seu uso.

## 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 sulfimpirazona 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 de MESACOL.

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”).

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

O uso concomitante 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

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

MESACOL comprimido revestido tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

MESACOL supositório tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

O comprimido de MESACOL 800 possui formato ovalado e coloração vermelho amarronzada.

O supositório de MESACOL 500 mg apresenta cor bege acinzentada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### **MESACOL - comprimidos revestidos de 800 mg:**

A dose recomendada é de 800 a 2400 mg por dia, igualmente dividida a critério médico, dependendo da gravidade do caso. Nos casos mais graves a posologia pode ser aumentada para 4.800 mg 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 - 4.800 mg.

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

#### **Doença de Crohn:**

- Manutenção da remissão: dose de 2.400 mg.

#### **Doença diverticular sintomática:**

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

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **MESACOL - Supositórios de 500 mg:**

A dose recomendada para adultos é de um a dois supositórios de 500 mg, até três vezes ao dia, após a defecação.

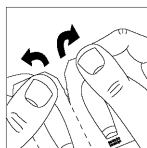
A dose depende da gravidade da doença e pode ser diminuída assim que houver melhora dos sintomas.

Na colite ulcerativa grave generalizada, com afecção do reto ou retossigmóide, e em casos de resposta lenta à terapia oral, recomendam-se um a dois supositórios de 500 mg pela manhã e à noite, como adjunto da terapia oral.

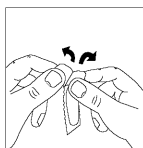
Com a remissão da sintomatologia clínica, preconiza-se como dose de manutenção, dependendo da resposta individual, um supositório de MESACOL 250 mg ao dia em dias alternados ou mais espaçadamente.

**Este medicamento não deve ser partido. Os supositórios devem ser utilizados inteiros.**

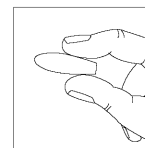
#### **Informações para abertura da embalagem do supositório:**



1. Separe o supositório utilizando o picote



2. Segure a aba superior com as duas mãos e puxe-a para baixo levemente até removê-la completamente.



3. Introduza o supositório no ânus pela ponta arredondada.

## 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.

**MESACOL pode estar associado 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 também 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 aplásica, agranulocitose, miocardite, pericardite, reações alérgicas pulmonares, pneumonia intersticial, pneumonia eosinofílica, dispnéia, 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, 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.**

MS – 1.0639.0248

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

**Registrado por:**

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

**Fabricado por:**

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. CQ. - Jaguariúna-SP

**Indústria Brasileira**

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE  
**SAC: 0800-7710345**  
[www.takedabrasil.com](http://www.takedabrasil.com)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



MSCOM800SUP500\_0123\_0123\_VPS





Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/05/2014	0383148/14-5	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2014	0383148/14-5	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2014	Todos – Adequação à RDC 47/2009	VP/VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 50 500 MG SUP RET CT BERÇO X 10 500 MG SUP RET CT BERÇO X 15 500 MG SUP RET CT BERÇO X 30
07/08/2015	0700850/1-53	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2015	0700850/1-53	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2015	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 50 500 MG SUP RET CT BERÇO X 10 500 MG SUP RET CT BERÇO X 15 500 MG SUP RET CT BERÇO X 30
19/10/2016	2405769/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2016	2405769/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2016	-Dizeres legais	VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 500 MG SUP RET CT BERÇO X 10



29/09/2017	2045675/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2017	2045675/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2017	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	500 MG SUP RET CT BERÇO X 10
08/05/2019	0412676/19-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2019	0412676/19-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2019	APRESENTAÇÕES	VPS	500 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
21/11/2019	3213942/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	3213942/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS  - DIZERES LEGAIS	VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10  800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  500 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
12/02/2020	0444376/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2020	0444376/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10  800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
30/10/2020	3789378/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2020	3789378/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS  DIZERES LEGAIS	VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 50 500 MG SUP RET CT BERÇO X 10 500 MG SUP RET CT BERÇO



									X 15 500 MG SUP RET CT BERÇO X 30
10/02/2021	0544043/21-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/02/2021	0544043/21-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/02/2021	DIZERES LEGAIS	VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 500 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
10/06/2022	4283126/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/06/2022	4283126/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/06/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 500 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
dd/mm/aaa a	xxxxxxx/xx-x	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	dd/mm/aaa a	xxxxxxx/xx-x	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	dd/mm/aaa a	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 500 MG SUP RET CT EST PLAS X 15



MESACOL<sup>®</sup>

Takeda Pharma Ltda.

Supositório

250 mg

## Mesacol®

mesalazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÕES

Supositório 250 mg. Embalagem com 15 supositórios.

### USO ANORRETAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada supositório contém 250 mg de mesalazina.

Excipiente: mistura de glicérides de ácidos graxos saturados.

### 1. INDICAÇÕES

MESACOL está indicado como anti-inflamatório para reduzir as reações inflamatórias que acometem a mucosa do cólon e do reto, nas fases agudas da retocolite ulcerativa idiopática. É também utilizado para prevenir ou reduzir as recidivas dessa enfermidade.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A mesalazina mostrou-se equivalente ou superior à sulfassalazina e superior ao placebo, com um melhor benefício relacionado à dose-resposta, em induzir a remissão da doença intestinal aguda e comparável à sulfassalazina e superior ao placebo na manutenção em longo prazo da remissão. Uma melhor tolerância à mesalazina e a possibilidade do uso de doses mais altas favorecem a sua utilização em pacientes intolerantes à sulfassalazina e em pacientes que não respondem a doses habituais de sulfassalazina. Os efeitos adversos da mesalazina são raros, porém incluem o agravamento idiossincrático dos sintomas da colite e toxicidade renal. A mesalazina é segura para uso durante a gravidez e a lactação. Como terapia de manutenção, a mesalazina pode reduzir o risco de desenvolvimento de câncer colorretal. A mesalazina constitui terapia de primeira linha eficaz e bem tolerada na doença intestinal aguda leve a moderada, bem como para o tratamento de manutenção em longo prazo em pacientes com colite ulcerativa.

Referência: Schroeder, KW. Role of Mesalazine in Acute and Long-Term Treatment of Ulcerative Colitis and Its Complications. Scand J Gastroenterol Suppl. 2002;(236):42-7.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MESACOL contém em sua fórmula a mesalazina (ácido 5-aminossalicílico), substância que compõe a molécula da sulfassalazina e é a responsável por sua ação terapêutica em casos de doenças inflamatórias intestinais. É desconhecido o mecanismo de ação da mesalazina (ácido 5-aminossalicílico), que parece, no entanto, ser tóxico e não sistêmico. Nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais crônicas, observa-se aumento da produção, pela mucosa do intestino, de metabólitos do ácido araquidônico, tanto pela via da ciclooxigenase (prostanoides), quanto pela via da lipoxigenase (leucotrienos e ácidos hidroxiicosatetranoicos). É possível que o ácido 5-aminossalicílico diminua a inflamação bloqueando a ciclooxigenase e inibindo a produção de prostaglandina pela mucosa colônica.

A mesalazina administrada por via retal (supositórios ou suspensão retal) é muito pouco absorvida no cólon, e a extensão dessa absorção, dependente em grande parte do tempo de retenção do produto, é considerada uma variável individual, atingindo de 10 a 20% da droga administrada. É excretada principalmente nas fezes durante os subsequentes movimentos intestinais. A mesalazina absorvida é rápida e quase completamente acetilada na mucosa intestinal e no fígado. Admite-se que seu metabólito, o ácido acetil-5-aminossalicílico tenha, ele próprio, alguma atividade. A mesalazina encontra-se 40 a 50% ligada às proteínas plasmáticas e seu metabólito, 80%. O metabólito acetilado é excretado principalmente na urina por secreção tubular, junto com traços da droga inalterada. A meia-vida de eliminação da mesalazina é de cerca de 1 hora e de seu metabólito, 10 horas. Somente quantidades muito pequenas de mesalazina atravessam a placenta ou estão presentes no leite materno.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao princípio ativo, aos salicilatos ou a qualquer um dos excipientes. Nefropatias graves. Úlcera gástrica e duodenal. Diátese hemorrágica. Não administrar durante as últimas semanas de gravidez e durante a lactação. Insuficiências renal e/ou hepática graves.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exames de urina e sangue (hemograma, testes da função hepática como ALT ou AST e creatinina sérica) devem ser realizados antes e durante o tratamento, a critério médico. Como orientação, testes de acompanhamento são recomendados 14 dias após o início do tratamento e, em seguida, mais duas ou três vezes em intervalos de 4 semanas. Caso os resultados estejam normais, os testes podem ser repetidos a cada 3 meses ou imediatamente, se surgir algum sintoma adicional.

### **Insuficiência hepática**

Têm ocorrido relatos de insuficiência hepática em pacientes com doença pré-existente do fígado nos quais foram administrados produtos contendo mesalazina. Recomenda-se cautela ao administrar MESACOL em pacientes com disfunção hepática.

Foram relatados casos de aumentos dos níveis das enzimas hepáticas em pacientes tratados com mesalazina. Reincidência da sintomatologia objetiva e subjetiva pode ser verificada tanto depois da suspensão da administração da mesalazina quanto durante tratamento de manutenção inadequado.

### **Insuficiência renal**

A mesalazina não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal. Foram assinalados casos de insuficiência renal, incluindo nefropatia com lesões mínimas e nefrite intersticial aguda/ crônica em associação a preparações contendo mesalazina e pró-fármacos de mesalazina. Nos pacientes com disfunção renal conhecida, é preciso avaliar com cautela a relação risco-benefício do tratamento com mesalazina. Recomenda-se uma cuidadosa avaliação da função renal de todos os pacientes antes de iniciar o tratamento, e periodicamente durante o tratamento, especialmente nos pacientes com antecedentes de doenças renais. Em caso de deterioração da função renal durante o tratamento, deverá ser considerada uma possível nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. O tratamento deve ser interrompido se houver evidência de insuficiência renal.

### **Distúrbios sanguíneos**

Foram relatados casos raros de discrasias sanguíneas graves com o tratamento com mesalazina. No caso do paciente apresentar hemorragias de etiologia incerta, hematomas, púrpura, anemia, febre ou laringite, deverão ser conduzidas investigações hematológicas. No caso de suspeita de discrasia sanguínea, o tratamento deverá ser interrompido (ver também “Uso em idosos”).

### **Reações de hipersensibilidade**

Alguns pacientes que tenham experimentado reações de hipersensibilidade à sulfassalazina podem apresentar reações semelhantes à mesalazina ou a outros fármacos que sejam convertidos em mesalazina. O eventual aparecimento de reações de hipersensibilidade requer a imediata interrupção do tratamento.

Foram relatadas raras reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas pela mesalazina (miocardite e pericardite); assim, é necessário cautela quando do uso da mesalazina em pacientes portadores de condições que predisponham à miocardite ou pericardite.

### **Síndrome de intolerância aguda**

A mesalazina foi associada a uma síndrome de intolerância aguda de difícil distinção de uma reincidência da doença inflamatória intestinal. Ainda que a exata frequência não tenha sido estabelecida, estes casos foram verificados em 3% dos pacientes em estudos clínicos controlados, conduzidos com mesalazina ou sulfassalazina. Entre os sintomas incluem-se cólicas, dor abdominal aguda e diarreia sanguinolenta, febre ocasional, cefaleia e eritema. No caso de suspeita de síndrome por intolerância aguda, é necessário interromper o tratamento imediatamente.

### **Cuidados e advertências para populações especiais**

Pacientes com distúrbios pulmonares, particularmente asma, devem ser cuidadosamente acompanhados durante o tratamento com mesalazina.

Acompanhamento rigoroso também deve ser exercido em pacientes com história de reações adversas a medicamentos contendo sulfassalazina. Caso ocorram reações agudas de intolerância como espasmos abdominais, dor abdominal aguda, febre, cefaleia e erupções cutâneas graves, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

O produto deve ser usado com extrema cautela em hepatopatas e nefropatas. Esses últimos, durante a utilização do produto, devem fazer, periodicamente, exames de urina e avaliações de creatininemia.

### **Uso pediátrico**

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos.

### **Uso em idosos**

Dados provenientes de estudos clínicos não controlados e de relatos pós-comercialização sugeriram uma maior incidência de discrasias sanguíneas (como neutropenia e pancitopenia) em pacientes com 65 anos ou mais sob tratamento com mesalazina. Recomenda-se cautela e acompanhamento rigoroso do hemograma durante tratamento com MESACOL.

### **Gravidez e lactação**

#### **Gravidez**

Não existem dados suficientes sobre a utilização da mesalazina em mulheres grávidas. Contudo, dados provenientes de um número limitado de gestações expostas não revelaram efeitos adversos de mesalazina sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido. Até o momento não se encontram disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Registrou-se um único caso de insuficiência renal em um recém-nascido após tratamento de longo prazo com mesalazina em doses elevadas (2-4 g/dia, via oral) durante a gravidez. Estudos em animais, realizados com mesalazina por via oral não indicaram efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, sobre a gestação, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Como a mesalazina atravessa a barreira placentária, em caso de gravidez comprovada ou suspeita, administrar o produto somente em caso de real necessidade e sob rigoroso acompanhamento médico. No entanto, o uso deverá ser evitado nas últimas semanas da gestação.

#### **Lactação**

O metabólito N-acetil-5-aminosalicílico e, em menor grau, a mesalazina, são excretados no leite materno. Até o momento, a experiência de utilização durante o aleitamento é limitada. Não pode ser excluída a possibilidade de ocorrência de reações de hipersensibilidade, tais como diarreia, nos lactentes. Desta forma, a mesalazina deve ser usada durante o período de amamentação somente se os benefícios esperados forem superiores aos riscos potenciais. Se o lactente desenvolver diarreia, a amamentação deverá ser interrompida.

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

#### **Direção de veículos e operação de máquinas**

Os efeitos de MESACOL supositórios sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas são nulos ou insignificantes.

#### **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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos específicos de interação.

É necessária cautela quando da administração concomitante da mesalazina com:

- sulfonilureias, que podem ter aumentado o efeito hipoglicemiante;
- cumarínicos, metotrexato, probenecida, sulfipirazona, espironolactona, furosemida e rifampicina, já que não podem ser excluídas interações com estes fármacos;
- agentes com conhecida toxicidade renal, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a azatioprina, devido ao risco de aumento das reações adversas nos rins.
- azatioprina ou 6-mercaptopurina, em função do risco aumentado de discrasias sanguíneas.

É possível o aumento de efeitos colaterais gástricos dos corticosteroides.

Em pacientes que recebam tratamento simultâneo com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina, deve ser levado em consideração um possível aumento dos efeitos mielossupressores da azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina.

Existe evidência pequena de que a mesalazina possa diminuir o efeito anticoagulante da varfarina.

#### **Interferência em exames laboratoriais**

Existem diversos relatos de possíveis interferências na determinação de normetanefrina urinária por cromatografia líquida em pacientes expostos à sulfasalazina ou ao seu metabólito mesalazina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

MESACOL supositório 250 mg tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

O supositório de MESACOL 250 mg apresenta cor bege acinzentada. Por uma característica da mesalazina, o supositório pode apresentar um escurecimento, sem qualquer impacto na qualidade do produto.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Via retal. Na fase aguda, recomendam-se 2 a 4 supositórios de 250 mg ao dia. Com a remissão da sintomatologia clínica, preconiza-se, como dose de manutenção, na dependência da resposta individual, um supositório ao dia, em dias alternados ou mais espaçadamente. A literatura especializada relata casos de uso de até 3 g (12 supositórios) ao dia, em doses divididas.

**Os supositórios devem ser utilizados inteiros; não devem ser partidos.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os efeitos colaterais relatados nos estudos de tolerabilidade geral foram geralmente leves e não mostraram aumento de incidência dependente da dose. Foram evidenciados distúrbios gastrointestinais (náusea, epigastralgia, diarreia e dores abdominais) e cefaleia. O aparecimento de reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas, prurido) ou de episódios de intolerância intestinal aguda com dor abdominal, diarreia sanguinolenta, cólicas, cefaleia, febre e *rash* requer a suspensão do tratamento.

Existem indicações esporádicas de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica, pancreatite, hepatite, nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal, pericardite, miocardite, pneumonia eosinófila e pneumonia intersticial.

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e ≤ 1/10); incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100); raras (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000); muito raras (≤ 1/10.000).

### **Distúrbios cardíacos**

*Muito raros*: pericardite, miocardite.

### **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático**

*Muito raros*: alterações nas contagens sanguíneas (agranulocitose, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica).

### **Distúrbios do sistema nervoso**

*Comuns*: cefaleia.

*Raros*: vertigens.

*Muito raros*: neuropatia periférica.

### **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

*Comuns*: *rash* e outras erupções cutâneas não específicas.

*Incomuns*: prurido.

*Raros*: fotossensibilidade, Síndrome de Steven-Johnson.

*Muito raros*: alopecia.

*Frequência desconhecida*: pleurisia e necrólise epidérmica tóxica.

Fotossensibilidade: Reações mais graves são relatadas em pacientes com condições cutâneas pré-existentes, como dermatite atópica e eczema atópico.

### **Distúrbios hepatobiliares**

*Muito raros*: alterações nos parâmetros da função hepática (aumento das transaminases e dos parâmetros da colestase), hepatite, hepatite colestática.

### **Distúrbios gastrointestinais**

*Comuns*: náusea, diarreia.

*Incomuns*: epigastralgia, diarreia sanguinolenta, cólicas e dores abdominais.

*Raros*: flatulência, vômitos.

*Muito raros*: pancreatite aguda.

### **Distúrbios renais e urinários**



*Muito raros:* prejuízo da função renal, incluindo nefrite intersticial aguda e crônica, síndrome nefrótica e insuficiência renal.

*Frequência desconhecida:* cromatúria (descoloração da urina causada pelo contato com superfícies tratadas com alvejante contendo hipoclorito e produtos de mesalazina, incluindo seu metabólito inativo).

#### **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino**

*Muito raros:* pneumonia eosinófila, pneumonia intersticial. Reações alérgicas e fibróticas do pulmão (incluindo dispneia, tosse, broncoespasmo, alveolite, eosinofilia pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite).

#### **Distúrbios musculoesqueléticos**

*Muito raros:* mialgia, artralgia.

#### **Distúrbios do sistema imune**

*Muito raros:* reações de hipersensibilidade como exantema alérgico, febre medicamentosa, síndrome de lúpus eritematoso, pancolite.

#### **Distúrbios do sistema reprodutivo:**

*Muito raros:* oligospermia (reversível).

#### **Distúrbios sistêmicos e relacionados ao local de administração**

*Muito raros:* hiperpirexia.

#### **Experiência pós-comercialização:**

Dados de pós-comercialização oriundos de medicamentos à base de mesalazina disponíveis nos EUA indicaram as reações adversas listadas abaixo. Não foi possível estimar a frequência, pois essas reações adversas foram reportadas de maneira voluntária pela população.

- Corpo como um todo: fadiga, febre medicamentosa, reação tipo lúpus.
- Distúrbios cardíacos: derrame pericárdico, miocardite, pericardite.
- Alterações visuais: inchaço nos olhos.
- Distúrbios gastrointestinais: cólicas, distensão abdominal, dor retal, desconforto retal, constipação, fezes descoloridas, flatulência, evacuações frequentes, muco nas fezes, sangramento gastrointestinal, náusea, dor ao defecar, pancreatite, desconforto estomacal, vômito, proctalgia retal, prurido anal.
- Distúrbios hepáticos: icterícia colestática, hepatite, icterícia, síndrome tipo Kawasaki incluindo alteração das enzimas hepáticas, necrose hepática, insuficiência hepática.
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: alopecia, eritema, eritema nodoso, prurido, psoríase, pioderma gangrenoso, urticária.
- Distúrbios hematológicos: agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia.
- Distúrbios neurológicos/ psiquiátricos: mielite transversa, neuropatia periférica, síndrome de *Guillain-Barre*.
- Distúrbio renal: nefrite intersticial.
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: pneumonia eosinófila.
- Distúrbios urogenitais: oligospermia reversível.

Além dos relatos voluntários de pós-comercialização, verificou-se que, de acordo com os dados obtidos da literatura, é pertinente a menção das seguintes reações adversas relacionadas à mesalazina: tontura, dor retal, acne, colite e flatulência, fadiga, febre medicamentosa, reação tipo lúpus, derrame pericárdico, inchaço nos olhos, constipação, fezes descoloridas, evacuações frequentes, muco nas fezes, sangramento gastrointestinal, desconforto estomacal, vômito, proctalgia retal, prurido anal, icterícia colestática, icterícia, síndrome tipo Kawasaki incluindo alteração das enzimas hepáticas, necrose hepática, insuficiência hepática, alopecia, eritema nodoso, psoríase, pioderma gangrenoso, urticária, agranulocitose, mielite transversa, neuropatia periférica, síndrome de *Guillain-Barre*, oligospermia reversível.

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

#### **10. SUPERDOSE**

Os dados relativos à superdose são raros (como tentativa de suicídio com doses orais elevadas de mesalazina) e não indicam toxicidade renal ou hepática. No caso de reações adversas intensas, suspender o uso do produto e instituir tratamento sintomático e de suporte. As reações de hipersensibilidade devem ser tratadas com antialérgicos e/ou corticoides. Não se conhece antídoto específico.

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

MS – 1.0639.0200  
Farm. Resp.: Alex Bernacchi  
CRF-SP 33.461

**Registrado por:**

Takeda Pharma Ltda.  
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP  
CNPJ 60.397.775/0001-74

**Fabricado por:**

Takeda Pharma Ltda.  
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. CQ. - Jaguariúna-SP

**Indústria Brasileira**

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE  
**SAC: 0800-7710345**  
[www.takedabrasil.com](http://www.takedabrasil.com)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



ME250\_0123\_0123\_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/07/2013	0543680/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	0543680/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	Todos – Harmonização da bula à RDC 47/09, conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 10/04/2013	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10
22/09/2015	0845201/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	22/09/2015	0845201/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	22/09/2015	Identificação do medicamento/ 5. Advertências e precauções / 6. Interações medicamentosas / 9. Reações adversas	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10
02/08/2016	2139500/16-4	10450 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2016	2139500/16-4	10450 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2016	4. Contraindicações/5. Advertências e Precauções/6. Interações Medicamentosas/9. Reações Adversas/ 10. Superdose/Dizeres legais	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10
29/09/2017	2045796/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2017	2045796/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2017	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10



25/04/2018	0328312/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2018	0328312/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2018	9. Reações Adversas	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10
08/05/2019	0412679/19-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2019	0412679/19-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2019	APRESENTAÇÕES	VPS	250 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
21/11/2019	3214759/19-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	3214759/19-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS  DIZERES LEGAIS	VPS	250 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
15/04/2021	1442850/21-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	1442850/21-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	250 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
10/06/2022	4283501/22-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2022	4283501/22-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	250 MG SUP RET CT EST PLAS X 15



dd/mm/aaaa	xxxxxxx/xx-x	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	dd/mm/aaaa	xxxxxxx/xx-x	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	dd/mm/aaaa	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	250 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
------------	--------------	---	------------	--------------	---	------------	------------------------	-----	------------------------------------



## **MESACOL<sup>®</sup>**

Takeda Pharma Ltda.

Comprimido revestido

400 mg

## Mesacol<sup>®</sup>

mesalazina

### APRESENTAÇÕES

Comprimido Revestido 400 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

### USO ADULTO

### USO ORAL

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

mesalazina .....400mg

excipientes q.s.p ..... 1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco, povidona, dióxido de silício, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, citrato de trietila, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e macrogol.

### 1. INDICAÇÕES

O produto está indicado como anti-inflamatório para reduzir as reações inflamatórias que acometem a mucosa do colón e do reto, nas fases da retocolite ulcerativa idiopática. É também utilizado para prevenir ou reduzir as recidivas dessa enfermidade. É também indicado no tratamento das fases agudas da doença de Crohn.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A mesalazina mostrou-se equivalente ou superior à sulfassalazina e superior ao placebo, com um melhor benefício relacionado à dose-resposta, em induzir a remissão da doença intestinal aguda e comparável à sulfasalazina e superior ao placebo na manutenção em longo prazo da remissão. Uma melhor tolerância à mesalazina e a possibilidade do uso de doses mais altas favorecem a sua utilização em pacientes intolerantes à sulfasalazina e em pacientes que não respondem a doses habituais de sulfasalazina. Os efeitos adversos da mesalazina são raros, porém incluem o agravamento idiossincrático dos sintomas da colite e toxicidade renal.

Como terapia de manutenção, a mesalazina pode reduzir o risco de desenvolvimento de câncer colorretal. A mesalazina constitui terapia de primeira linha eficaz e bem tolerada na doença intestinal aguda leve a moderada, bem como para o tratamento de manutenção em longo prazo em pacientes com colite ulcerativa.

### Referência bibliográfica:

Schroeder KW. Role of mesalazine in acute and long-term treatment of ulcerative colitis and its complications. Scand J Gastroenterol Suppl. 2002;(236):42-7.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O produto contém em sua fórmula a mesalazina (ácido 5-aminossalicílico), substância que compõe a molécula da sulfasalazina e é a responsável por sua ação terapêutica em casos de doenças inflamatórias intestinais. É desconhecido o mecanismo de ação da mesalazina (ácido 5-aminossalicílico), que parece, no entanto, ser tóxico e não sistêmico. Nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais crônicas, observa-se aumento da produção, pela mucosa do intestino, de metabólitos do ácido araquidônico, tanto pela via da ciclooxigenase (prostanoides), quanto pela via da lipoxigenase (leucotrienos e ácidos hidroxieicosatetraenicos). É possível que o ácido 5-aminossalicílico diminua a inflamação bloqueando a ciclooxigenase e inibindo a produção de prostaglandinas pela mucosa colônica. A mesalazina administrada por via retal (supositórios ou enemas) é muito pouco absorvida no cólon, e a extensão dessa absorção, dependente em grande parte do tempo de retenção do produto, é considerada uma variável individual, atingindo de 10 a 20% da droga administrada. É excretada principalmente nas fezes durante os subsequentes movimentos intestinais. A mesalazina absorvida é rápida e quase completamente acetilada na mucosa intestinal e no fígado. Admite-se que seu metabólito, o ácido acetil-5-aminossalicílico tenha, ele próprio, alguma atividade. A mesalazina encontra-se 40 a 50% ligada às proteínas plasmáticas e seu metabólito, 80%. O metabólito acetilado é excretado principalmente na urina por secreção tubular, junto

com traços da droga inalterada. A meia-vida de eliminação da mesalazina é de cerca de 1 hora e de seu metabólito, 10 horas. Somente quantidades muito pequenas de mesalazina atravessam a placenta ou estão presentes no leite materno.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao princípio ativo, aos salicilatos ou a qualquer um dos excipientes. Nefropatias graves. Úlcera gástrica e duodenal. Diátese hemorráica.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Nos pacientes com insuficiência renal e hepática o produto deve ser usado com cautela. Foram assinalados casos de insuficiência renal, incluindo nefropatia com lesões mínimas e nefrite intersticial agudo-crônica em associação com preparações contendo mesalazina e pró-fármacos de mesalazina. Nos pacientes com disfunção renal conhecida, é preciso avaliar com cautela a relação risco-benefício do tratamento com mesalazina. Recomenda-se uma cuidadosa avaliação da função renal de todos os pacientes antes de iniciar o tratamento, e periodicamente durante o tratamento, especialmente nos pacientes com antecedentes de doenças renais. Foram relatados casos raros de discrasias sanguíneas graves com o tratamento com mesalazina. No caso do paciente apresentar hemorragias de etiologia incerta, hematomas, púrpura, anemia, febre ou laringite, deverá ser conduzido investigações hematológicas. No caso de suspeita de discrasia sanguínea, o tratamento deverá ser interrompido. Foram relatadas raras reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas pela mesalazina (miocardite e pericardite); assim, é necessário cautela quando do uso da mesalazina em pacientes portadores de condições que predisponham à miocardite ou pericardite. A mesalazina foi associada à uma síndrome de intolerância aguda cuja diferenciação de uma reincidência da doença inflamatória intestinal é muito difícil. Ainda que a exata frequência não tenha sido estabelecida, estes casos foram verificados em 3% dos pacientes em estudos clínicos controlados, conduzidos com mesalazina ou sulfassalazina. Entre os sintomas incluem-se cólicas, dor abdominal aguda e diarreia sanguinolenta, febre ocasional, cefaleia e eritema. No caso de suspeita de síndrome por intolerância aguda, é necessário interromper o tratamento imediatamente. Foram relatados casos de aumentos dos níveis das enzimas hepáticas em pacientes tratados com mesalazina. Reincidência da sintomatologia objetiva e subjetiva pode ser verificada tanto depois da suspensão da administração da mesalazina quanto durante tratamento de manutenção inadequado. O eventual aparecimento de reações de hipersensibilidade requer a imediata interrupção do tratamento.

##### **Cuidados e advertências para populações especiais**

O produto deve ser usado com extrema cautela em hepatopatas e nefropatas. Esses últimos, durante a utilização do produto, devem fazer, periodicamente, exames de urina e avaliações de creatininemia. Recomenda-se cautela quando do uso em pacientes idosos.

##### **Gravidez e lactação**

Não foram realizados estudos controlados com a mesalazina em mulheres grávidas. Como a mesalazina atravessa a barreira placentária, em caso de gravidez comprovada ou suspeita, administrar o produto somente em caso de real necessidade e sob rigoroso acompanhamento médico. No entanto, o uso deverá ser evitado nas últimas semanas da gestação. Devido à experiência limitada com mulheres amamentando tratadas com mesalazina, o uso deve ser evitado durante a lactação.

**Gravidez - Categoria de risco B:** Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **Direção de veículos e operação de máquinas**

Não há evidências de que mesalazina possa comprometer a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

É necessária cautela quando da administração concomitante da mesalazina com:

- sulfonilureias, que podem ter aumentado o efeito hipoglicemiante;
- cumarínicos, metotrexato, probenecida, sulfimpirazona, espirolactona, furosemida e rifampicina, já que não podem ser excluídas interações com estes fármacos;
- agentes com conhecida toxicidade renal, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a azatioprina, devido ao risco de aumento das reações adversas nos rins.
- azatioprina ou 6-mercaptopurina, em função do risco aumentado de discrasias sanguíneas. É possível o



aumento de efeitos colaterais gástricos dos corticosteroides.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

**Características físicas do produto:** comprimido oblongo, biconvexo, vermelho amarronzado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como tratamento de ataque, 1 a 2 comprimidos de 400mg, 3 vezes ao dia, ou a critério médico. Nos casos mais graves a posologia pode ser aumentada para 10 comprimidos de 400mg ao dia.

Na terapia inicial, recomenda-se atingir a posologia plena após alguns dias de tratamento, aumentando-se gradualmente a dose. Durante a fase ativa da doença, a duração do tratamento é, em média, 6 a 12 semanas, podendo variar, a critério médico, segundo a evolução clínica do paciente. Para evitar recidivas, é aconselhável a adoção de tratamentos a longo prazo, reduzindo-se gradualmente a posologia utilizada na fase ativa da doença. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, longe do horário das refeições.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais relatados nos estudos de tolerabilidade geral foram geralmente leves e não mostraram aumento de incidência dependente da dose. Foram evidenciados distúrbios gastrointestinais (náuseas, epigastria, diarreia e dores abdominais) e cefaleia. O aparecimento de reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas, prurido) ou de episódios de intolerância intestinal aguda com dor abdominal, diarreia sanguinolenta, cólicas, cefaleia, febre e rash requer a suspensão do tratamento. Têm sido relatados vômitos, flutuações de humor e reações de hipersensibilidade, como exantema alérgico, febre, broncoespasmo, lúpus eritematoso, rash e artralgia.

Existem indicações esporádicas de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica, pancreatite, hepatite, nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal, pericardite, miocardite, pneumonia eosinófila e pneumonia intersticial.

Pode haver aumento dos níveis de metahemoglobina.

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000).

### **Distúrbios cardíacos:**

Muito raros: pericardite, miocardite.

### **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático**

Muito raros: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica.

### **Distúrbios do sistema nervoso**

Comuns: cefaleia.

### **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

Comuns: rash e outras erupções cutâneas não específicas. Incomuns: prurido.

### **Distúrbios hepatobiliares**

Muito raros: hepatite. **Distúrbios gastrointestinais** Comuns: náuseas, diarreia.

Incomuns: epigastria, diarreia sanguinolenta, cólicas e dores abdominais. Muito raros: pancreatite.

### **Distúrbios renais e urinários**

Muito raros: nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal.

### **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino**

Muito raros: pneumonia eosinófila, pneumonia intersticial. Distúrbios sistêmicos e relacionados ao local de administração Muito raros: hiperpirexia.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a**

Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### 10. SUPERDOSE

No caso de reações adversas intensas, suspender o uso do produto e tratar sintomaticamente. As reações de hipersensibilidade devem ser tratadas com antialérgicos e/ou corticoides. Não se conhece antídoto específico.

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

#### DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0200

Farm. Resp.: Geraldo César M. de Castro

CRF-SP nº 23.860

Nº do lote, data da fabricação e data da validade: vide cartucho.

#### Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, Km 133,5

Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE  
**SAC: 0800-7710345**  
[www.takedabrasil.com](http://www.takedabrasil.com)

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ME400\_0914\_0919\_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/12/2014	1100604/14-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2014	1100604/14-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2014	Todos – Harmonização da bula à RDC 47/09, conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 11/09/2014	VPS	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
19/10/2016	2405780/16-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2016	2405780/16-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2016	7. Cuidados de armazenamento do medicamento e Dizeres legais	VPS	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
29/09/2017	2045796/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2017	2045796/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2017	8. Posologia e modo de usar	VPS	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
21/11/2019	XXXXXXX/XX-X	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	XXXXXXX/XX-X	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30