



MESACOL[®] MMX

Takeda Pharma Ltda.

Comprimido revestido

1200 mg



Mesacol[®] MMX[®]

mesalazina 1200 mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos, de liberação prolongada. Embalagens com 10 e 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Mesacol[®] MMX[®] contém 1,2 g de mesalazina.

Excipientes: carmelose sódica, cera de carnaúba, ácido esteárico, sílica coloidal hidratada, amidoglicolato de sódio, talco, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, citrato de trietila, dióxido de titânio, óxido férrico e macrogol.

1. INDICAÇÕES

Mesacol[®] MMX[®] é indicado como anti-inflamatório de ação local no tratamento da colite ulcerativa ativa leve a moderada, na fase aguda (indução da remissão) e na manutenção da remissão.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A colite ulcerativa é uma doença crônica recorrente que de modo geral necessita de terapia medicamentosa para a manutenção de uma remissão clínica eficaz. A maioria dos pacientes apresenta pelo menos um episódio de recidiva após o diagnóstico inicial. A eficácia de um regime de manutenção bem sucedido depende muito da adesão do paciente ao tratamento, tendo vários estudos comprovado a correlação entre adesão ao tratamento e remissão clínica da doença.¹ A nova tecnologia MMX[®] da mesalazina favorece a adesão do paciente à terapia e, pela incorporação de grande quantidade de mesalazina (1.200 mg) por comprimido, reduz a necessidade de um grande número de comprimidos para obter e manter uma posologia terapêutica ideal, com uma única tomada diária do medicamento.¹

Um estudo duplo-cego, randomizado e *double-dummy*, avaliou a resposta terapêutica à mesalazina MMX[®] (1.200 mg três vezes ao dia) em pacientes com colite ulcerativa em comparação com mesalazina administrada em enema (4.000 mg/100 ml). O objetivo primário foi a remissão dos sintomas em oito semanas de terapia segundo o Índice de Atividade Clínica. Após oito semanas de tratamento, as remissões clínicas foram de 60% para o grupo MMX[®] versus 50% no grupo do enema; as taxas de remissão endoscópica e histológica foram de 45% e 15% vs 37% e 8%, respectivamente. As taxas de adesão ao tratamento foram de 97% para pacientes em remissão e de 93% para pacientes com sintomas ativos com a mesalazina MMX[®] e de 88% e 66%, respectivamente, para a mesalazina enema.²

Dois amplos estudos duplo-cegos, randomizados e controlados com placebo, com metodologias similares (estudos SPD476-301 e SPD476-302), foram conduzidos em 623 pacientes com colite ulcerativa ativa, leve a moderada. A população do estudo era predominantemente caucasiana (80%), com média de idade de 42 anos (6% com idade igual ou superior a 65 anos), sendo 50% do sexo masculino. Ambos os estudos usaram doses de 2.400 mg e 4.800 mg diárias de Mesacol[®] MMX[®] em tomada única diária (1x/dia) por oito semanas, administradas com alimentos, com exceção do grupo tratado com 2.400 mg/dia no estudo 1, no qual se adotou administração de 1.200 mg duas vezes ao dia. O objetivo de eficácia primária em ambos os estudos foi comparar a porcentagem de pacientes em remissão após as oito semanas nos dois grupos de tratamento (Mesacol[®] MMX[®] vs placebo). Remissão foi definida como um Índice de Atividade da Doença Colite Ulcerativa (UC-DIA) menor ou igual a 1 (um), com escore zero para sangramento retal e para frequência de evacuações, assim como uma redução de 1 (um) ponto ou mais no escore de sigmoidoscopia em relação ao basal.^{3,4} No estudo SPD476-301³, as taxas de remissão clínica e endoscópica na semana 8 foram superiores a placebo tanto com mesalazina MMX[®] 2,4 g duas vezes ao dia (34,1%; p<0,001) como com a dose de 4.800 mg uma vez ao dia (29,2%; p=0,009). As taxas de melhora clínica foram respectivamente de 55,7% e 69,7% com MMX[®] vs 25,9% com placebo (p<0,001 para ambas as doses). A melhora sigmoidoscópica foi de 61,4% com a dose de 2.400 mg 2x/dia, de 69,7% com a dose de 4.800 mg 1x/dia e de 35,5% com placebo (p<0,01 para 4.800 mg 1x/dia vs placebo).

No estudo SPD476-302⁴, as doses diárias de 2.400 mg e 4.800 mg de Mesacol[®] MMX[®] demonstraram superioridade sobre placebo no objetivo primário de eficácia (Tabela 1). As duas doses também proporcionaram benefícios adicionais

coerentes nos parâmetros de eficácia secundária, incluindo melhora clínica, insucesso do tratamento, remissão clínica e melhora sigmoidoscópica. Mesacol[®] MMX[®] 2.400 mg/dia e 4.800 mg/dia apresentaram perfis de eficácia similares.

Tabela 1: Pacientes em remissão na semana 8.

Pacientes em	Placebo	Mesacol [®] MMX [®] 2.400 mg 1x/dia	Mesacol [®] MMX [®] 4.800 mg 1x/dia	Mesalazine 800 mg 3x/dia
Remissão endoscópica	22,1%	40,5% (p<0,01)	41,2% (p=0,07)	32,6% (p=0,033) ^{NS}
Remissão clínica	22,1%	41,7% p=0,006) ^a	41,2% (p=0,007) ^a	33,7% (p=0,89) ^{NS}
Melhora clínica	39,5%	60,7% (p=0,006)	64,7% (p<0,001)	55,8% (p=0,033)

^a vs placebo NS = não significativo 1x/dia = uma vez ao dia 3x/dia = três vezes ao dia

Referências:

1- Kedia P, Cohen RD. Once-daily MMX[®] mesalamine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Therp Clin Risk Manag* 2007;3(5):919-27. 2- Prantera C, Viscido A, Biancone L *et al.* A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX[®]. *Ifamm Bowel Sis* 2005;11:421-7. 3- Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, *et al.* Effect of once-or-twice –daily MMX[®] mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderate active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:95-102. 4- Kamm MA, Sandborn WJ, Gassul M, *et al.* Once-daily, high concentration MMX[®] mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Os comprimidos de Mesacol[®] MMX[®] contêm um núcleo de 1.200 mg de mesalazina formulado segundo um sistema tecnológico denominado MMX[®] (*Multi-Matrix System*). Este núcleo é recoberto com copolímeros do ácido metacrílico, tipos A e B, preparados para se dissolverem em pH ≥ 7 , proporcionando a liberação lenta de concentrações eficazes de mesalazina ao longo de todo o cólon, com limitada absorção sistêmica.

A mesalazina é um aminossalicilato (5-ASA) e o seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, mas parece exercer um efeito anti-inflamatório tópico direto no tecido conjuntivo patologicamente alterado. A produção de metabólitos do ácido araquidônico pela mucosa intestinal por meio das vias da cicloxigenase e da lipoxigenase, está aumentada em pacientes com doença inflamatória intestinal crônica. Admite-se que a mesalazina diminua o processo inflamatório pelo bloqueio das cicloxigenases, inibindo a produção de prostaglandinas no cólon. Informações recentes sugerem que a mesalazina possa inibir a ativação do NF κ B, um fator de transcrição nuclear que regula a transcrição de muitos genes para as proteínas pró-inflamatórias, o que leva à proposição de que esta ação poderia corroborar os efeitos do fármaco.

Propriedades farmacocinéticas

Considerando-se que o mecanismo de ação da mesalazina é basicamente tópico, a eficácia clínica de Mesacol[®] MMX[®] não apresenta correlação com o seu perfil farmacocinético. A principal via de depuração da mesalazina é a do metabolismo para o ácido N-acetil-5-aminossalicílico, que é farmacologicamente inativo.

Absorção: A absorção total de mesalazina a partir da administração de doses únicas de 2.400 mg ou 4.800 mg de Mesacol[®] MMX[®] por 14 dias a voluntários sadios foi cerca de 21-22% da dose administrada.

Estudos com cintilografia gama mostraram que uma dose única de 1.200 mg de Mesacol[®] MMX[®] (um comprimido) passa inalterada (intacta) através de trato gastrointestinal superior de voluntários sadios em jejum. As imagens cintilográficas mostraram um rastro do traçador radiomarcado no cólon, sugerindo que a mesalazina tivesse sido distribuída ao longo daquela região do sistema gastrointestinal. Em um estudo de dose única, 1.200 mg, 2.400 mg e 4.800 mg de Mesacol[®] MMX[®] foram administrados a indivíduos sadios em jejum. As concentrações plasmáticas de mesalazina foram detectáveis após 2 horas e alcançaram um máximo em cerca de 9 – 12 horas em média para a dose estudada. Os parâmetros farmacocinéticos foram altamente variáveis entre os participantes. A exposição sistêmica de mesalazina em termos de área sob a curva de concentração plasmática (AUC) foi levemente maior que a dose proporcional entre 1.200 mg e 4.800 mg do produto. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de mesalazina aumentaram de forma aproximadamente proporcional à dose entre 1.200 mg e 4.800 mg e sub-proporcionalmente entre 2.400 mg e 4.800 mg, com os valores normalizados da dose de 4.800 mg representando, em média, 74% da dose de 2.400 mg, com base em médias geométricas.

Em um estudo de farmacocinética de doses única e múltipla de 2.400 mg e de 4.800 mg de Mesacol[®] MMX[®] administradas com uma refeição padrão a 28 voluntários sadios por grupo, a absorção foi de aproximadamente 24%. As concentrações plasmáticas de mesalazina foram detectáveis após quatro horas e alcançaram um máximo cerca de oito horas depois da administração de dose única. O equilíbrio dinâmico (*steady state*) foi obtido geralmente após dois

dias de administração. A área sob a curva (AUC) nessa ocasião foi somente pouco maior (1,1 - 1,4 vezes) do que o previsto pela farmacocinética de dose única.

A administração de uma dose única de 4.800 mg de Mesacol® MMX® com alimentação rica em gordura resultou em retardo da absorção e as concentrações plasmáticas de mesalazina foram detectáveis quatro horas após a ingestão. No entanto, a alimentação rica em ácidos graxos aumentou a exposição sistêmica da mesalazina em comparação com os resultados obtidos em jejum (aumento de 91% na média da C_{max} e de 16% na média da AUC). Nos estudos de fase 3, Mesacol® MMX® foi administrado com alimentos.

Distribuição: A mesalazina tem um volume de distribuição relativamente pequeno, de 18 l. A ligação proteica da mesalazina é de 43% a uma concentração plasmática de 2,5 µg/ml.

Metabolismo: O principal metabólito da mesalazina (ácido 5-aminosalicílico) é o ácido N-acetil-5-aminossalicílico, formado pela atividade da N-acetiltransferase no fígado e na mucosa intestinal.

Eliminação: A mesalazina absorvida é eliminada principalmente através da via renal após metabolismo para ácido N-acetil-5-aminossalicílico (acetilação). Há também excreção limitada do fármaco inalterado na urina. De cerca de 21-22% da dose absorvida, menos de 8% foi excretada inalterada na urina, em comparação com mais de 13% do principal metabólito. As meias-vidas terminais aparentes da mesalazina e do principal metabólito após a administração de 2.400 mg e 4.800 mg de Mesacol® MMX® foram, em média, 7-9 horas e 8-12 horas, respectivamente.

O início da melhora dos sintomas é observado a partir do 14º dia de tratamento.

Em populações especiais:

Idosos: Vide item 5 “Advertências e Precauções”.

Crianças: Não há informações disponíveis sobre a farmacocinética em crianças.

Sexo: Não se observou nenhuma tendência consistente em relação ao sexo nos estudos clínicos.

Raça: Não há informações disponíveis sobre a farmacocinética em diferentes raças.

Insuficiência renal: Não há informações disponíveis sobre a farmacocinética em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

Insuficiência hepática: Não há informações disponíveis sobre a farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

Propriedades toxicológicas

Carcinogênese, mutagênese e ação sobre a fertilidade: Mesalazina não induziu formação de tumor em um estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em camundongos CD-1, em doses de até 2500 mg/kg.dia (aumento de 1000 mg/g.dia na semana 73) e em ratos Wistar (em doses de até 800 mg/kg.dia). Estas doses correspondem, respectivamente, a 2,2 e 1,4 vezes a dose máxima de Mesacol® MMX® recomendada para humanos (com base na superfície corporal). Nenhuma evidência de mutagênese foi observada no teste de Ames *in vitro*, num teste *in vitro* em células de ovário de hamster chinês, ou no teste do micronúcleo de camundongos *in vivo*. Nenhum efeito sobre a fertilidade ou sobre o desempenho reprodutivo foi observado em ratos machos e fêmeas com doses orais de mesalazina de até 400 mg/kg.dia (0,7 vezes a dose máxima recomendada para humanos com base na superfície corporal). Não se observaram alterações no sêmen e na infertilidade em homens com produtos contendo mesalazina durante os estudos clínicos controlados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento **não** deve ser usado por pacientes com:

- história de hipersensibilidade aos salicilatos (que incluem o ácido acetilsalicílico), à mesalazina, à sulfassalazina ou a qualquer dos componentes da fórmula;
- insuficiência hepática e/ou renal graves;
- úlcera gástrica e duodenal ativa;
- tendência elevada a sangramento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As mesmas precauções e advertências relacionadas com o uso de preparados contendo mesalazina ou pró-drogas de mesalazina devem ser consideradas para Mesacol® MMX®. A maioria dos pacientes intolerantes à sulfassalazina pode administrar mesalazina sem que haja risco de reações cruzadas, porém, deve-se ter cuidado ao administrar mesalazina a esses pacientes.

Assim como todos os salicilatos, a mesalazina deve ser utilizada com cautela em pacientes com história de úlcera gástrica ou duodenal, por pacientes asmáticos (em razão das reações de hipersensibilidade), com disfunção renal ou hepática (leve a moderada), ou com história de miocardite ou pericardite.

A mesalazina pode estar associada à Síndrome da Intolerância Aguda, que pode ser difícil de ser distinguida de uma doença inflamatória intestinal. Apesar de a frequência não estar ainda bem estabelecida, esse fato ocorreu com 3% dos pacientes em estudos clínicos controlados com mesalazina ou sulfasalazina. Os sintomas incluem cólicas, dor abdominal aguda e diarreia com sangue, eventualmente febre, dor de cabeça e erupção cutânea. Se há suspeita desta síndrome, é necessária a interrupção imediata do tratamento.

Obstrução orgânica ou funcional do trato gastrointestinal pode retardar o início de ação do produto.

Interação com testes laboratoriais

O uso da mesalazina pode levar a resultados falsamente elevados quando se mede a normetanefrina urinária pelo método laboratorial denominado cromatografia líquida com detecção eletroquímica, devido à semelhança dos cromatogramas da normetanefrina e do principal metabólito da mesalazina, o ácido N-acetilaminosalicílico (N-Ac-5-ASA). Uma alternativa para a análise seletiva da normetanefrina deve ser considerada.

Mesalazina não é recomendada para pacientes com disfunção renal grave, e deve-se ter cautela com pacientes com níveis sanguíneos aumentados de ureia ou com proteinúria. A mesalazina é rapidamente excretada pelos rins, principalmente o seu metabólito ácido N-acetil-5-aminossalicílico. Em ratos, altas doses da mesalazina administradas por via intravenosa causaram intoxicação tubular e glomerular. Em caso de aparecimento de disfunção renal durante o tratamento, deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. Nestes casos recomenda-se monitorar a função renal, especialmente no início do tratamento. Durante tratamento prolongado também é necessário monitorar regularmente a função renal (creatinina sérica).

Ainda não está estabelecida a segurança do produto em crianças.

Gravidez e lactação: Mesacol[®] MMX[®] está classificado na categoria B de risco de fármacos destinados ao uso em grávidas. Em princípio, o produto não deve ser empregado em gestantes e lactantes, exceto quando absolutamente necessário. A segurança de Mesacol[®] MMX[®] para uso durante a gravidez ou a amamentação ainda não foi estabelecida, mas sabe-se que a mesalazina atravessa a placenta e é excretada pelo leite materno em pequenas quantidades. Estudos pré-clínicos não revelaram evidência de efeitos teratogênicos ou de toxicidade fetal oriundos da mesalazina, nem na evolução da gestação ou no desenvolvimento perinatal e pós-natal.

A pequena experiência de uso da mesalazina em outras formulações 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 concentrações mais elevadas 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 pediátricos: Devido à falta de dados sobre a administração da mesalazina em altas doses na população pediátrica, Mesacol[®] MMX[®] não é recomendado para pacientes menores de 18 anos.

Pacientes idosos:

A exposição sistêmica a mesalazina é aumentada em até 2 vezes em indivíduos idosos (> 65 anos) em comparação com indivíduos mais jovens adultos (18-35 anos) após uma dose única de 4,8g do medicamento. A exposição sistêmica nestes indivíduos foi inversamente correlacionada com a função renal, avaliada pelo clearance de creatinina estimado. O impacto potencial sobre o uso seguro da mesalazina na população idosa deve ser avaliado na prática clínica.

Pacientes com insuficiência renal: A mesalazina deve ser administrada com precaução em pacientes com disfunção renal leve a moderada. Seu uso é contraindicado para pacientes com insuficiência renal grave. Vide itens 4 “Contraindicações” e 5 “Advertências e Precauções”. Relatos de diminuição da função renal (incluindo nefropatia, nefrite intersticial aguda/crônica e insuficiência renal) com alterações mínimas têm sido associadas a preparações contendo mesalazina e pró-fármacos da mesalazina.

Pacientes com insuficiência hepática:

A mesalazina deve ser administrada com precaução em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Seu uso é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave. Vide itens 4 “Contraindicações” e 5 “Advertências e Precauções”.

Dirigir e operar máquinas: É improvável que o uso deste medicamento tenha qualquer efeito sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram conduzidos estudos comparando a farmacocinética e a segurança da mesalazina e alguns antibióticos mais comumente utilizados. Não foram observadas interações relevantes clinicamente entre a mesalazina com amoxicilina, ciprofloxacino XR, metronidazol ou sulfametoxazol.

Existem também relatos de interação entre a mesalazina (outras formulações) e outros medicamentos. O uso concomitante da mesalazina com agentes sabidamente nefrotóxicos, inclusive com os anti-inflamatórios não-hormonais (AINHs – como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, etc.) e azatioprina pode aumentar o risco de reações renais; o potencial para discrasias sanguíneas da azatioprina e da 6-mercaptopurina pode aumentar; a ação hipoglicemiante das sulfonilureias pode ser intensificada; a atividade anticoagulante dos derivados cumarínicos (varfarina) pode ser reduzida; a toxicidade do metotrexato pode ser potencializada; o efeito uricosúrico da probenecida e da sulfimpirazona pode diminuir, assim como a ação diurética da furosemida e da espironolactona e a ação tuberculostática da rifampicina. 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® MMX®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e 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® MMX® é um comprimido de cor vermelho-amarronzada, de forma oval (oblonga), com identificação gravada em um dos lados.

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 MMX® destina-se a uso exclusivo por via oral.

Para o tratamento da colite ulcerativa leve a moderada, a dose usual para adultos acima de 18 anos é de 2.400 mg a 4.800 mg (dois a quatro comprimidos) ao dia, administrada em dose única, de preferência sempre à mesma hora de cada dia, acompanhada de uma refeição.

Caso o paciente esteja tomando a dose mais elevada (4.800 mg/dia), ele deve ser reavaliado após oito semanas de tratamento. Não apresentando mais sintomas, pode-se prescrever uma dose diária de 2.400 mg (dois comprimidos) a manutenção da remissão.

A duração recomendada é de oito semanas consecutivas, salvo critério médico diferente.

Este medicamento não deve ser partido, mastigado ou dissolvido.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das reações adversas relatadas com Mesacol® MMX® foi transitória e de intensidade leve a moderada.

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

Gastrointestinal: flatulência e náusea, vômito, dor abdominal, distensão abdominal, diarreia, dispepsia e colite.

Sistema Nervoso: cefaleia.

Musculoesqueléticas: artralgia, lombalgia.

Gerais: Astenia, fadiga, pirexia

Distúrbios do sistema imune: Hipersensibilidade (incluindo urticária, exantema, prurido e edema de face).

Hepatobiliar: aumento das transaminases, anormalidades no teste da função hepática.

Estas reações ocorreram em menos de 3% dos pacientes, sem depender da dose administrada.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100):

Gastrointestinal: pancreatite e pólipos retais.

Sistema nervoso: tontura, sonolência, tremores.

Distúrbios do sistema imune: Angioedema

Musculoesqueléticas: mialgia

Cardiovascular: taquicardia, hipertensão e hipotensão arterial.

Respiratório: dor faringolaríngea.

Ouvido e labirinto: otalgia.

Pele e tecido subcutâneo: acne, alopecia, prurigo.

Sangue e linfa: redução do número de plaquetas (trombocitopenia).

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1000):

Renais e urinários: insuficiência renal.

Sangue e linfa: agranulocitose.

Há também relatos dos seguintes eventos adversos com a mesalazina: miocardite, pericardite, neuropatias, lúpus eritematoso, nefrite intersticial e síndrome nefrótica; reações alérgicas com manifestações pulmonares (como pneumonia eosinofílica e broncoespasmo), hepatite, colelitíase e discrasias sanguíneas (tais como leucopenia,

neutropenia, anemia aplástica e pancitopenia), reações anafiláticas, síndrome de Stevens-Johnson e síndrome da hipersensibilidade induzida por medicamentos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos mesmo quando indicado e utilizado corretamente. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Notifique também a empresa através do serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

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, diarreia, hipoglicemia, zumbido, vertigem, dor de cabeça, confusão, sonolência, sudorese e hipotermia.

Intoxicação grave pode levar à quebra do equilíbrio de eletrólitos e pH sanguíneo, hipertermia e desidratação.

Neste caso, o tratamento deve ser sintomático com a restauração do equilíbrio ácido-básico, hidratação do paciente e administração de glicose.

Na eventualidade da 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.

DIZERES LEGAIS

MS –1.0639.0248

Farm. Resp: Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

Fabricado por:

Cosmo SpA

Lainate / Milão - Itália

Importado e embalado por:

Takeda Pharma Ltda.

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

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Comercializado sob licença de **Nogra Pharma Limited**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



MEMX_0414_0614_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
08/04/2013	0263113/13-0	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos – Adequação à RDC 47/2009	VP/VPS	1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 10 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 12 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 36 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 60
04/09/2013	0743163/13-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2013	0743163/13-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2013	<p>Informações de segurança:</p> <p><u>- Bula do paciente:</u></p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><u>- Bula do profissional:</u></p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 10 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 12 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 36 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 60



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
06/06/2014	XXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	XXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 10 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 12 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 36 1200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 60



MESACOL[®]

Takeda Pharma Ltda.

Comprimido revestido 800 mg

Supositório 500 mg



APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido, de 800 mg. Embalagem com 10 ou 30 unidades.

Supositório de 500 mg. Embalagem com 10 unidades.

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 etila, citrato de trietila, óxido de ferro amarelo, óxido férrico, 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.¹

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.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 3,6 g/dia e 1,2 g/dia.³ 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.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 0,8 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).⁵

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%.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 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.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 800 mg 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-hemorragicos ($p = 0,001$).¹⁰ 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.¹¹ 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 100 mg 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 4.8 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 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 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 – RCU e Doença de Crohn) e na doença diverticular do cólon resulta das pesquisas sobre o mecanismo de ação da sulfasalazina. A sulfasalazina 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 sulfasalazina 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.

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

Conserve o produto à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade de Mesacol® comprimido revestido é de 24 meses a partir da data da fabricação.

O prazo de validade de Mesacol® supositório é de 24 meses a partir da data da 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.

Os comprimidos não devem ser mastigados, partidos ou triturados.

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.

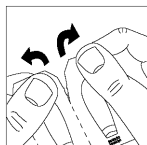
A dose depende da gravidade da doença e pode ser diminuída assim que houver melhora dos sintomas.

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.

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

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, cefaléia 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. As reações adversas reportadas somente da experiência no pós-comercialização ou literatura são consideradas raras (<0,1%) 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 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.

Reações de frequência desconhecida: flutuações de humor, meta-hemoglobinemia.

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 co-administração 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 o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Notifique também a empresa através do serviço de atendimento.

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 gastrointestinais.

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.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0155

Farm. Resp.: Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



MSCOM800SUP500_0606_0514_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