

ZYDCOL MR

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido de liberação modificada

1200mg

ZYDCOL MR
mesalazina 1200mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zydcol MR
mesalazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação modificada de 1200 mg. Embalagens com 10 e 30 comprimidos revestidos de liberação modificada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação modificada contém 1200 mg de mesalazina.

mesalazina.....1200 mg
Excipientes(*).....q.s.p. 1 comprimido revestido de liberação modificada

(*)dióxido de silício, estearato de magnésio, carmelose sódica, amidoglicolato de sódio, hipromelose,celulose microcristalina, copolímero de de ácido metacrílico e metacrilato de metila, copolímero de ácido metacrílico (Tipo A), citrato de trietil, talco, opadry marrom (hipromelose, talco, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zydcol MR (mesalazina) 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 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 (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 mesalazina 1200mg *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 1200mg 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 mesalazina 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 (mesalazina 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 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 mesalazina 1220mg 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 mesalazina 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. Mesalazina 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	2.400 mg 1x/dia	4.800 mg 1x/dia	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 mesalazina 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 NFκB, 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 mesalazina 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 mesalazina 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 mesalazina (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 4.800mg de mesalazina 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 a 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 doseproporcional 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 mesalazina 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 mesalazina 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). As diferenças observadas na exposição de mesalazina com a ingestão concomitante de alimentos não são consideradas clinicamente relevantes. Portanto, mesalazina pode ser administrado independentemente dos 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 mcg/mL.

Metabolismo: O principal metabólito da mesalazina (ácido 5-aminossalicílico) 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% a 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 mesalazina foram, em média, 7 a 9 horas e 8 a 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 mesalazina 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 um 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 mesalazina. 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 sulfassalazina. 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.

Nefrolitíase

Casos de nefrolitíase têm sido reportados com o uso de mesalazina, incluindo cálculos com conteúdo 100% de mesalazina. É necessário garantir ingestão adequada de líquidos durante o tratamento.

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-aminosalicílico. 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). O tratamento deve ser interrompido se houver evidência de insuficiência renal.

Ainda não está estabelecida a segurança do produto em crianças.

Gravidez e lactação: mesalazina 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 MESALAZINA 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.

Malformações congênitas e outros resultados adversos (incluindo um evento de hidropisia fetal e anemia fetal em um bebê) foram relatados em bebês nascidos de mães que foram expostas à mesalazina durante a gravidez. Mesalazina só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos.

Detectaram-se baixas concentrações de mesalazina e concentrações mais elevadas de seu metabólito N-acetilado no leite materno. Há uma experiência limitada de lactantes usando mesalazina. Diarreia tem sido relatada em bebês amamentados de mães expostas à mesalazina, portanto, deve-se ter cautela se mesalazina for administrado a uma lactante e usado somente se os benefícios superarem os riscos.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Pacientes pediátricos: Devido à falta de dados sobre a administração da mesalazina em altas doses na população pediátrica, mesalazina não é recomendado para pacientes menores de 18 anos.

Pacientes idosos:

A exposição sistêmica a mesalazina é aumentada em até 2 vezes em indivíduos com 65 anos ou mais em comparação com indivíduos adultos (18 a 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.

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.

Hipertensão intracraniana idiopática: A hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral) foi relatada em pacientes tratados com mesalazina. Os pacientes devem ser informados quanto aos sinais e sintomas de hipertensão intracraniana idiopática, incluindo cefaleia intensa ou recorrente, distúrbios visuais ou zumbido. Considerar a descontinuação da mesalazina na ocorrência de hipertensão intracraniana idiopática.

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

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 (ácido acetilsalicílico), ibuprofeno, diclofenaco, etc.) e azatioprina pode aumentar o risco de reações renais; discrasias sanguíneas, insuficiência da medula óssea e complicações associadas da azatioprina, da 6-mercaptopurina e de qualquer outro medicamento conhecido por causar mielotoxicidade; 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 mesalazina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Zydcol MR (mesalazina) comprimido revestido de liberação modificada tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

Após aberto, válido por 90 dias e conservar em temperatura ambiente (15 - 30°C).

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.

Aspecto físico e características organolépticas:

O comprimido de Zydcol MR (mesalazina) 1200mg é vermelho amarronzado, formato oval, biconvexo, revestido e com gravação de um lado e liso do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Mesalazina 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 ou não 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, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das reações adversas relatadas com mesalazina 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):

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

Distúrbios do Sistema Nervoso: cefaleia.

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: artralgia e lombalgia.

Distúrbios Gerais: astenia, fadiga e pirexia.

Distúrbios do Sistema Imune: hipersensibilidade (incluindo urticária, exantema, prurido, edema de face e eosinofilia).

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

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

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

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100):

Distúrbios Gastrointestinais: pancreatite e pólipos retais.

Distúrbios Renais e Urinários: nefrolitíase.

Distúrbios do Sistema Nervoso: tontura, sonolência e tremores.

Distúrbios do Sistema Imune: angioedema.

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: mialgia.

Distúrbios Cardiovasculares: taquicardia, hipertensão e hipotensão arterial.

Distúrbios do Sistema Respiratório, Torácico e Mediastinal: dor faringolaríngea.

Distúrbios do Ouvido e Labirinto: otalgia.

Distúrbios de Pele e Tecido Subcutâneo: acne, alopecia e prurigo.

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático: redução do número de plaquetas (trombocitopenia).

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1000):

Distúrbios Gastrointestinais: anorexia, anormalidades nas fezes (alterações na cor e textura), aumento das enzimas hepáticas, aumento de LDH, constipação, disfagia, eructação, sangramento gastrointestinal, sede, úlcera duodenal, úlcera esofágica e ulceração bucal.

Distúrbios do Sistema Nervoso: depressão, insônia e parestesia.

Distúrbios do Sistema Imune: síndrome de Kawasaki, reações anafiláticas, síndrome de Steven-Johnson.

Distúrbios Cardiovasculares: palpitações e vasodilatação.

Distúrbios Renais e Urinários: insuficiência renal.

Distúrbios do Sangue e Tecido Linfático: agranulocitose e trombocitemia.

Distúrbios do Pele e Tecido Subcutâneo: desordens nas unhas, fotossensibilidade, ressecamento da pele, sudorese, urticária e síndrome de DRESS (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Distúrbios Oculares: conjuntivite.

Distúrbios do Sistema Respiratório, Torácico e Mediastinal: pneumonite.

Distúrbios Renais e Urinários: albuminúria, hematuria e incontinência urinária.

Investigações: aumento da amilase e lipase.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: dor no peito, dores nas pernas, edema e mal-estar.

Distúrbios do Sistema Reprodutor e Mamário: hipomenorreia e metrorragia.

Há também relatos dos seguintes eventos adversos com a mesalazina (frequência desconhecida): diabetes insipidus nefrogênico, cromatúria (descoloração da urina causada pelo contato com superfícies tratadas com alvejante contendo hipoclorito e produtos de mesalazina, incluindo seu metabólito inativo), miocardite, pericardite, pleurisia, neuropatias, hipertensão intracraniana idiopática, lúpus eritematoso, síndrome semelhante a lúpus, necrólise epidérmica tóxica, nefrite intersticial e síndrome nefrótica; reações alérgicas com manifestações pulmonares (como pneumonia eosinofílica e broncoespasmo), doença pulmonar intersticial, oligospermia (reversível), hepatite, hepatotoxicidade, colelitíase e discrasias sanguíneas (tais como leucopenia, neutropenia, anemia aplástica e pancitopenia), síndrome da hipersensibilidade induzida por medicamentos, miocardite fatal, 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.

Descrição de Reações Adversas Seleccionadas:

Hipertensão intracraniana idiopática:

Casos de hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral) com papiledema foram relatados com o uso da mesalazina. Caso não seja detectada, esta condição pode resultar em constrição do campo visual e perda permanente da visão. Se esta síndrome ocorrer, o uso da mesalazina deve ser interrompido, caso seja clinicamente possível.

Diabetes Insipidus Nefrogênico:

Casos de diabetes insipidus nefrogênico foram relatados com o uso da mesalazina.

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

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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5651.0119

Produzido por:

Zydus Lifesciences Limited

Sarkhej-Bavla N.H. N° 8 A – Moraiya, Tal-Sanand Dist.
Ahmedabad, 382 210 - Índia

Registrado por:

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda

Av. das Américas n° 3434 – BL 07 – salas 502 e 503
Barra da Tijuca – Rio de Janeiro/RJ - CEP: 22.640-102
CNPJ: 05.254.971/0001-81

Importado por:

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda

Avenida Talma Rodrigues Ribeiro, 147, Galpão 02, Mod A/B/C/D/E, sala 25
Portal de Jacaraípe - SERRA/ES
CNPJ: 05.254.971/0011-53



Serviço de Atendimento ao Consumidor

0800 282 11 27

www.zydusbrasil.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/12/2025.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/03/2026	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	1200 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 10 1200 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 30
05/06/2025	0762719257	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1200 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 10 1200 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 30
10/02/2025	0185187251	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	I-Identificação 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	1200 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 10 1200 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 30
03/09/2024	1214775241	10457 – SIMILAR – Inclusão inicial de texto de bula	-	-	-	Versão inicial	VPS	1200 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 10 1200 MG COM REV LIB MOD CT BL AL AL X 30