

CHRON-ASA 5[®]
EMS SIGMA PHARMA LTDA.
Comprimido de liberação prolongada
500 mg

CHRON-ASA 5[®]
mesalazina

APRESENTAÇÃO

Chron-Asa 5 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50 ou 100 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE DOIS ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

mesalazina..... 500,00 mg
excipientes* q.s.p.1 comprimido de liberação prolongada
* hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

CHRON-ASA 5[®] comprimido de liberação prolongada está indicado como anti-inflamatório destinado ao tratamento de redução das reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa¹ e Doença de Crohn². É também utilizado para prevenir e reduzir as recidivas dessas enfermidades.

¹ CID X: K.51 - Colite ulcerativa

² CID X: K.50 - Doença de Crohn

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos comprovam que:

A mesalazina de liberação prolongada na dosagem de 2,0 a 4,0 g/dia é geralmente eficaz em pacientes com retocolite ulcerativa ativa de leve a moderada. Dados indicam que mesalazina oral de liberação prolongada na dosagem de 4,0 g/dia é eficaz em pacientes com Doença de Crohn. Dosagens de 1,5 a 4,0 g/dia são normalmente utilizadas para manter a remissão em pacientes com retocolite ulcerativa e Doença de Crohn. A mesalazina de liberação prolongada demonstra ser eficaz em pacientes com intolerância à sulfassalazina.^{1,2,3 e 4}.

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

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

Os dados encontrados neste estudo confirmam a hipótese de que mesalazina de liberação prolongada 4 g/dia é eficaz e segura para o tratamento de longa duração da manutenção da remissão em retocolite ulcerativa, uma vez que 50% da dose é distribuída no intestino delgado e 50% no cólon.⁷

Referências bibliográficas:

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

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

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

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

⁵ Di Paolo, M.C.; Paoluzi, O.A.; Pica, R.; Iacopini, F.; Crispino, P.; Rivera, M.; Spera, G.; Paoluzi, P. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. Digestive Liver Dis, 2001.

⁶ Pica, R.; Paoluzi, O.A.; Iacopini, F.; Marcheggiano, A.; Crispino, P.; Rivera, M.; Bella, A.; Consolazio, A.; Paoluzi, P. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis, 2004.

⁷ Philip Miner e col. Safety and Efficacy of Controlled-Release Mesalamine for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. Digestive Diseases and Sciences. Vol. 40 No. 2, 1995

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-inflamatórios intestinais (A07 EC02)

CHRON-ASA 5[®] tem como princípio ativo a mesalazina, que é quimicamente denominado como ácido 5-amino salicílico ou 5-ASA.

Está estabelecido que a mesalazina é o componente ativo da sulfassalazina, a qual é utilizada para o tratamento da colite ulcerativa e Doença de Crohn.

O exato mecanismo de ação da mesalazina ainda é desconhecido, embora pareça que ela deva estar presente em uma certa concentração no local de inflamação, sofrendo transformação em acetil 5-ASA. Baseado nos resultados clínicos, o valor terapêutico da mesalazina após a administração oral ou retal parece ocorrer devido ao efeito local no tecido intestinal inflamado, ao invés do efeito sistêmico.

Aumento da migração leucocitária, produção anormal de citocina, aumento da produção de metabólitos do ácido aracádônico, particularmente leucotrieno B₄, e aumento da formação de radicais livres no tecido intestinal inflamado estão presentes em pacientes com doença inflamatória intestinal. A mesalazina tem in vitro e in vivo, um efeito farmacológico que inibe a quimiotaxia leucocitária, diminui a produção de citocina e leucotrieno e elimina os radicais livres. Atualmente, não se sabe qual destes mecanismos, ou se algum deles possui um papel predominante na eficácia clínica da mesalazina. O risco de câncer coloretal é aumentado na colite ulcerativa, especialmente em pacientes com doença extensa, por mais de 8 anos, com histórico familiar de primeiro grau de câncer coloretal ou com colangite esclerosante primária. O risco de câncer coloretal associado a colite é estimado em 2% em 10 anos, 8% em 20 anos e 18% em 30 anos após os primeiros sintomas da colite ulcerativa.

Uma metanálise de 9 estudos observacionais (3 coortes e 6 casos-controle), com 334 casos de câncer coloretal e 140 casos de displasia em um total de 1932 pacientes com colite ulcerativa demonstrou uma redução do risco de câncer coloretal de aproximadamente 50%, bem como para o endpoint associado de câncer coloretal e displasia, em pacientes tratados com mesalazina. A redução do risco de câncer coloretal foi dose dependente conforme sugerido por metanálise de estudos utilizando dose diária, demonstrando um efeito quimioprolático da mesalazina em quantidades superiores a 1,2 mg/dia. Além disso, a quimioprolaxia foi associada ao tempo de vida da mesalazina. Por fim, seguir corretamente o tratamento de manutenção com mesalazina demonstrou reduzir o risco de câncer coloretal.

Os efeitos observados da mesalazina em modelos experimentais e em pacientes sustentam o papel da mesalazina na prevenção de câncer coloretal associado à colite, com a downregulation (regulação descendente) tanto das vias dependentes de inflamação quanto das não-dependentes que estão envolvidas no desenvolvimento do coloretal associado às colites.

Propriedades farmacocinéticas

Disposição e disponibilidade local:

A atividade terapêutica da mesalazina depende basicamente do contato local da droga com a área inflamada da mucosa intestinal.

Absorção oral:

Baseado em dados de urina de voluntários saudáveis, 30 a 50% da dose ingerida é absorvida após a administração oral, principalmente no intestino delgado.

O T_{max} é aproximadamente 0,5 hora devido a rápida absorção e eliminação por acetilação no fígado. Seis horas após a administração o componente relacionado não foi encontrado no plasma. Na urina 54% da dose foi recuperada exclusivamente como metabólito acetilado. Menos que 2% da dose foi encontrado nas fezes e também como metabólito.

Se a mesalazina é administrada oralmente como uma suspensão (1000 mg/40 mL), o T_{max} é levemente menor que a administração em jejum. A concentração máxima de mesalazina é alcançada dentro de 1 hora, a acetil-mesalazina tem um T_{max} de 1,5 h.

A mesalazina é detectada no plasma 15 minutos após a administração. As concentrações plasmáticas máximas podem ser vistas entre 1 a 4 horas após a dose. Após diminuição gradual, a mesalazina não será mais detectável em 12 horas após a dose. A curva de concentração da acetil-mesalazina segue o mesmo perfil, porém as concentrações são geralmente mais altas e a eliminação mais lenta.

A taxa metabólica de acetil-mesalazina para mesalazina plasmática após administração oral varia de 3,5 a 1,3 após doses diárias de, respectivamente, 500 mg x 3 e 2 g x 3 sugerindo uma acetilação dose-dependente que pode ser objeto de saturação.

A média do steady-state das concentrações plasmáticas de mesalazina são aproximadamente 2 mcmol/L, 8 mcmol/L e 12 mcmol/L após doses diárias, respectivamente, de 1,5 g, 4 g e 6 g. Para a acetil-mesalazina, as concentrações correspondentes são 6 mcmol/L e 13 mcmol/L e 16 mcmol/L.

Devido à rápida absorção e a necessidade de um efeito tópico, formulações orais de mesalazina não trazem nenhum benefício para pacientes com doença inflamatória intestinal localizada nas partes mais distantes do trato gastro-intestinal. Assim, o benefício da administração retal de mesalazina é óbvio. A via com alta concentração local pode ser providenciada com preparações de baixa absorção sistêmica.

O trânsito e a liberação da mesalazina após a administração oral são independentes da administração em conjunto com alimentos, no entanto, a absorção sistêmica será reduzida.

Distribuição:

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

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

Metabolismo:

O principal metabólito da mesalazina é o derivado n-acetilado, a n-acetil-mesalazina (acetil mesalazina). A existência de outros metabólitos é baixa, assim como o total recuperado de mesalazina após a administração (soma da mesalazina e acetil-mesalazina na urina e fezes).

Foi relatado que a mesalazina pode ser alvo de clivagem bacteriana por certas cepas de pseudomonas aeróbicas para L-malato, piruvato e amônia. Entretanto, é muito improvável que este processo possa ocorrer no intestino humano uma vez que a maioria das bactérias intestinais são anaeróbicas.

A mesalazina é propensa a degradação oxidativa com a formação de ácido gentísico ou produtos de auto-ligação.

Local do metabolismo da acetilação:

A mesalazina sofre metabolismo à N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina) tanto pré-sistêmico pela mucosa intestinal, como pós-sistêmico pelo fígado, sendo que a acetilação também pode ocorrer pela ação de bactérias do cólon.

A n-acetilação da mesalazina ocorre tanto antes, como após a absorção sistêmica no intestino.

A acetilação pré-sistêmica ocorre após a ingestão de mesalazina pelos colonócitos e é catalizada pela n-acetil-transferase presente no citosol das células. Sugere-se que a acetilação ocorra imediatamente após a administração. A acetil-mesalazina é então transportada para fora das células da mucosa intestinal por difusão. A acetil-mesalazina sozinha é muito pouco absorvida pelas células da mucosa intestinal.

Uma limitada acetilação pré-sistêmica também pode ser realizada pelas bactérias entéricas anaeróbicas.

A acetilação sistêmica ocorre no fígado e há indícios que este processo pode tornar-se saturado. A acetilação parece não ser dependente do fenótipo acetilador do paciente.

Atividade dos metabólitos:

Para a retocolite ulcerativa ativa, enemas de acetil-mesalazina foram comparados com o placebo e mesalazina. Uma diferença significativa a favor da mesalazina foi encontrada e, num único estudo, foram encontradas diferenças significativas entre a acetil-mesalazina e placebo. Não há indicações de que a acetil-mesalazina tem um maior efeito antiinflamatório no tratamento da doença inflamatória intestinal.

Acredita-se que a acetil-mesalazina seja clinicamente inativa, embora ainda não tenha sido confirmado.

Excreção:

A eliminação tem uma meia-vida constante ($T_{1/2}$) e após a administração intravenosa de mesalazina dissolvida em um tampão isotônico. A meia-vida plasmática de mesalazina pura é aproximadamente de 40 minutos para a mesalazina e, 70 minutos para a acetil-mesalazina. Devido à liberação contínua da mesalazina de CHRON-ASA 5[®] por todo o trato gastrointestinal, a meia-vida de eliminação não pode ser determinada após a administração oral. No entanto, o steady-state é atingido após o período de tratamento de 5 dias de administração oral.

A mesalazina e a acetil-mesalazina são excretadas na urina, assim como nas fezes. Após administração intravenosa, foi demonstrado que a excreção é quase que exclusivamente na urina, somente uma pequena quantidade foi encontrada nas fezes e somente como acetil-mesalazina, sugerindo que a maioria da acetil-mesalazina origina-se da acetilação intestinal. A excreção urinária consiste principalmente de acetil-mesalazina.

Características nos pacientes:

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

Em pacientes com função renal e hepática prejudicada, a diminuição resultante na taxa de eliminação e o aumento na concentração sistêmica de mesalazina, pode aumentar o risco de reações adversas nefrotóxicas.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

CHRON-ASA 5[®] está contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade aos salicilatos ou a qualquer componente das formulações e em casos de doenças renais ou hepáticas severas.

CHRON-ASA 5[®] comprimido é contraindicado para menores de dois anos de idade.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A maioria dos pacientes que são intolerantes à sulfassalazina pode utilizar CHRON-ASA 5[®] sem risco de reações similares. No entanto, pacientes alérgicos à sulfassalazina devem ter cautela ao utilizar o CHRON-ASA 5[®] (risco de alergia a salicilato). Em caso de reações de intolerância aguda, como cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e erupção cutânea, a terapia deve ser descontinuada.

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

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

Pacientes com doenças pulmonares, em particular asma, devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) e discrasias sanguíneas sérias têm sido raramente relatadas com mesalazina. É recomendado realizar a contagem de células sanguíneas tanto no início quanto durante o tratamento. O tratamento deve ser descontinuado caso haja suspeita ou evidências destas reações adversas.

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

Gravidez e lactação

CHRON-ASA 5[®] deve ser utilizado com cautela durante a gravidez e lactação, portanto deve-se avaliar o risco/benefício da utilização do produto.

A mesalazina é conhecida por atravessar a barreira placentária, e sua concentração plasmática no cordão umbilical é menor que a concentração no plasma materno. O metabólito acetil-mesalazina é encontrado na mesma concentração no cordão umbilical e no plasma materno. Nenhum efeito teratogênico foi reportado em estudos observacionais e não há evidência de risco significativo do uso em humanos. Estudos em animais com mesalazina oral não demonstraram riscos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

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

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

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

Dados de animais não demonstraram efeitos da mesalazina na fertilidade masculina e feminina.

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

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O tratamento com CHRON-ASA 5[®] não parece ter efeito na capacidade de dirigir e/ou operar máquinas.

Uso em idosos e crianças

As precauções com pacientes idosos basicamente são as mesmas necessárias a qualquer outro paciente. Deve-se dedicar maior atenção com relação às funções hepática e renal. Devem-se fazer, periodicamente, exames de urina e avaliações de creatininemia.

As crianças devem ser tratadas sob supervisão e orientação contínua de um médico especialista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Demonstrou-se, por diversos estudos, que a terapia combinada de mesalazina com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina mostra maior frequência de mielossupressão, portanto parece que existe uma interação. No entanto, o mecanismo que leva a interação não está completamente estabelecido.

Recomenda-se o monitoramento regular, através de exames de sangue, para verificar a quantidade de glóbulos brancos sanguíneos e o regime de uso das tiopurinas deve ser ajustado de forma adequada.

Há uma fraca evidência de que a mesalazina possa reduzir o efeito anticoagulante da varfarina.

Interação com alimento e álcool

O trânsito e a liberação de mesalazina após administração oral são independentes da co-administração de alimento, enquanto que a absorção sistêmica será reduzida.

Alta concentração de etanol (40%) pode influenciar a liberação da droga de preparações de liberação modificada de mesalazina in vitro. Entretanto, não é esperada interação quando a mesalazina é consumida ocasionalmente com bebidas alcoólicas.

Alterações de exames laboratoriais

Não há estudos bem controlados que constatem alterações em exames laboratoriais. Porém, alterações nas funções hepáticas e renais e nos componentes sanguíneos são relatadas como reações adversas raras. Possivelmente ocorram alterações em consequência destas reações adversas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

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 Organolépticas

CHRON-ASA 5[®] comprimido de liberação prolongada de 500 mg: Comprimido manchado na cor bege, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

CHRON-ASA 5[®] COMPRIMIDO NÃO DEVE SER MASTIGADO.

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

A coloração do comprimido não é uniforme, sendo manchado na cor bege sem afetar a eficácia do produto.

Posologia:

- Retocolite Ulcerativa - Adultos

Tratamento agudo: Dose individual de até 4 gramas divididas ao longo do dia.

Tratamento de manutenção: Dose inicial recomendada de 2 g uma vez ao dia.

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

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

- Doença de Crohn - Adultos:

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

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

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

É importante notar que muitas das desordens podem ser atribuídas à própria doença inflamatória intestinal.

As reações adversas mais frequentemente observadas em estudos clínicos são diarreia, náusea, dor abdominal, dor de cabeça, vômito e rash.

Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente.

As possíveis reações adversas são:

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): cefaleia; diarreia; dores abdominais, náusea, vômitos; e erupção cutânea (incluindo urticária, erupção eritematosa).

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): tontura; miocardite* e pericardite*; aumento da amilase, e pancreatite* aguda; flatulência.

Reação muito rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): eosinofilia (como parte de uma reação alérgica), alteração na contagem de células sanguíneas (anemia, anemia aplástica, leucopenia (incluindo agranulocitopenia e neutropenia), trombocitopenia, agranulocitose e pancitopenia; pancolite; neuropatia periférica; reações pulmonares alérgicas e fibróticas (incluindo dispneia, tosse, broncoespasmo, alveolite alérgica, eosinofilia pulmonar, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonia); aumento das enzimas hepáticas, dos parâmetros de colestase e bilirrubina, hepatotoxicidade (incluindo hepatite*, hepatite colestásica, cirrose, disfunção hepática); alopecia; mialgia, artralgia; reações similares ao lúpus eritematoso; nefropatia (incluindo nefrite intersticial* aguda e crônica, síndrome nefrótica, insuficiência renal) e descoloração da urina; oligospermia (reversível).

Incidência desconhecida: reação de hipersensibilidade; febre

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

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdosagem com a mesalazina é muito limitada e existem poucos casos relatados com mesalazina, os quais não indicam toxicidade renal ou hepática. Não há um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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

Recomenda-se o monitoramento da função renal.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.3569.0022

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por:

EMS SIGMA PHARMA LTDA.

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13.186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:

EMS S/A

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800-191222

www.ems.com.br



Histórico de alteração para a 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 | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 07/03/2014 | 0167658/14-0 | (10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | Todos – Adequação à RDC 47/2009 | VP/VPS | Chron-Asa 5 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50 ou 100 unidades. |
| 12/12/2014 | N/A | 10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Correção do número do SAC | VP/VPS | Comprimido revestido, de 400 mg. Embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar |

CHRON-ASA 5
(mesalazina)
EMS SIGMA PHARMA LTDA
Comprimido Revestido
800 mg

CHRON-ASA 5 **(mesalazina)**

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido, de 800 mg. Embalagem com 20 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 800 mg contém:

mesalazina.....800 mg
excipiente* q.s.p.....1 comprimido revestido

* amido pré-gelatinizado, polímero não-iônico do ácido metacrílico, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco, polímero aniônico do ácido metacrílico, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, corante alumínio laca amarelo crepúsculo 6, citrato de trietila, macrogol, álcool isopropílico e água purificada.

1. INDICAÇÕES

O CHRON-ASA 5 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 etocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) (tanto a colite como a proctite ulcerativa) e doença de Crohn colônica.

O CHRON-ASA 5 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

O CHRON-ASA 5 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, a mesalazina tem apresentado significativos índices de eficácia em estudos clínicos comparativos tanto em terapia de doença ativa como na manutenção da remissão. Em um estudo prospectivo aberto, mesalazina 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 mesalazina 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 mesalazina vs. 27% com placebo ($p=0,048$). Os pacientes do grupo com dose mais elevada responderam de forma mais rápida do que o placebo ou à dose mais baixa, além de apresentarem melhoras acentuadas do sangramento retal e da frequência de evacuações.² Uma relação dose-resposta no tratamento com mesalazina de liberação controlada ficou evidente em um estudo de quatro semanas no qual se observou resposta endoscópica significativamente superior (remissão mais melhora) em 63% vs. 32% ($p<0,05$) e remissão clínica em 46% vs. 12% dos pacientes ($p<0,05$) tratados respectivamente com 3,6 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 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 mesalazina 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 mesalazina foram superiores a placebo na melhora dos sintomas após 16 semanas de tratamento em um estudo duplo-cego randomizado. A resposta clínica global com a mesalazina foi significativamente maior ($p<0,05$) que com placebo: respectivamente 45% e 22% .⁶ Estes resultados comprovam os verificados em um amplo estudo ($n=302$) multicêntrico não-comparativo, que registrou melhora sintomática em 81 a 98% dos pacientes.⁷

A eficácia do uso isolado da mesalazina na doença diverticular sintomática foi avaliada em um estudo clínico com 70 pacientes tratados com mesalazina e rifaximina por 10 dias/mês: um grupo recebeu rifaximina 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 a 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-hemorrágicos ($p=0,001$).¹⁰

A terapia tópica com supositórios de mesalazina provou ser eficaz na colite distal e na proctite ulcerativa. Nos estudos clínicos, a remissão da doença aguda variou de 60 a 93% após duas a quatro semanas de tratamento. A administração diária dos supositórios foi eficaz para prevenção da recorrência de proctite ulcerativa ou da proctosigmoidite.¹¹ Um estudo randomizado de grupos paralelos comparou a eficácia de dois esquemas posológicos de mesalazina supositório na proctite ulcerativa [500 mg duas vezes ao dia (2x/dia) e 1000 mg uma vez ao dia (1x/dia) por 6 semanas]. Os pacientes foram avaliados clínica e endoscopicamente. Considerando o índice de atividade da doença (medida primária de eficácia), ambas as posologias foram eficazes sem distinção significativa entre elas (redução >75%): no grupo de 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 randomised, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:204-11.
6. Tremaine W, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19(4):278-82.
7. Barletti C, et al: Outcomes from a large clinical survey in 302 patients suffering from Crohn's disease treated with oral mesalazine (Asacol Rm). *Ital J Gastroenterol* 1991;23:647-8.
8. Di Mario F, et al: Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Dig Dis Sci* 2005;50(3):581-6.
9. Aragona G, et al: Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Digestive Disease Week* 2004. Abstract S1769.
10. Ierfone N, et al: Moderni orientamenti nel trattamento medico della malattia diverticolare sintomatica. *G Chir* 2006;27(3):93-6.
11. De Vos M. Clinical pharmacokinetics of slow release mesalazine. *Clin Pharmacokinet* 200;39(2):85-97.
12. Lamet M, et al: Efficacy and safety of mesalamine 1g HS versus 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-5aminossalicílico (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.

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 do CHRON-ASA 5 comprimido.

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 CHRON-ASA 5 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 CHRON-ASA 5 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 CHRON-ASA 5. 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: O CHRON-ASA 5 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 do CHRON-ASA 5 comprimidos revestidos, se os resultados forem normais, recomenda-se realizar o exame trimestralmente. No caso do aparecimento de doenças adicionais, mais testes serão necessários. Tratamento com CHRON-ASA 5 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 do CHRON-ASA 5 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 CHRON-ASA 5 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 furosemda 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 CHRON-ASA 5.

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

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

O CHRON-ASA 5 deve ser mantido à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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.

Este medicamento é um comprimido revestido na cor vermelha, oblongo, biconvexo e monosssectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é de 800 a 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.

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.

O CHRON-ASA 5 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 – 1.3569.0022

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por:

EMS SIGMA PHARMA LTDA.

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13.186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:

EMS S/A

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800-191222

www.ems.com.br



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 | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/09/2014 | 0754816/14-8 | (10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA. | VP/VPS | Comprimido revestido, de 800 mg. Embalagem com 20 unidades. |
| 12/12/2014 | N/A | 10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Correção do número do SAC | VP/VPS | Comprimido revestido, de 400 mg. Embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar |

CHRON-ASA 5
(mesalazina)
EMS SIGMA PHARMA LTDA
Comprimido Revestido
400 mg

CHRON-ASA 5

mesalazina

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido, de 400 mg. Embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades.

* Embalagem Hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 400 mg contém:

mesalazina.....400 mg

excipiente* q.s.p.....1 comprimido revestido

* amido pré-gelatinizado, polímero não-iônico do ácido metacrílico, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco, polímero aniônico do ácido metacrílico, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, corante alumínio laca amarelo crepúsculo 6, citrato de trietila, macrogol, álcool isopropílico e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

O CHRON-ASA 5 é 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

O CHRON-ASA 5 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 sulfassalazina. Os efeitos adversos do CHRON-ASA 5 são raros, porém incluem o agravamento idiossincrático dos sintomas da colite e toxicidade renal.

Como terapia de manutenção, o CHRON-ASA 5 pode reduzir o risco de desenvolvimento de câncer colorretal.

O CHRON-ASA 5 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 CHRON-ASA 5 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 tópico 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 hidroxieicosatetranoicos). 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 subseqüentes 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.

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 o CHRON-ASA 5. 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 CHRON-ASA 5 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 o CHRON-ASA 5, 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 o CHRON-ASA 5 possa comprometer a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É necessária cautela quando da administração concomitante do CHRON-ASA 5 com:

- sulfonilureias, que podem ter aumentado o efeito hipoglicemiante;
 - cumarínicos, metotrexato, probenecida, sulfimpirazona, 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O CHRON-ASA 5 deve ser mantido à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade: 24 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: Este medicamento é um comprimido revestido na cor vermelha, circular e biconvexo.

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.

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 gastrintestinais (náuseas, 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. 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 gastrintestinais

Comuns: náuseas, diarreia.

Incomuns: epigastralgia, 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 em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

No caso de reações adversas intensas, suspender o uso do CHRON-ASA 5 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 – 1.3569.0022

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por:

EMS SIGMA PHARMA LTDA.

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13.186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:

EMS S/A

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800-191222

www.ems.com.br



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 | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/12/2014 | 1110597/14-6 | (10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA. | VP/VPS | Comprimido revestido, de 400 mg. Embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar |
| 12/12/2014 | N/A | 10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Correção do número do SAC | VP/VPS | Comprimido revestido, de 400 mg. Embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar |