

CHRON-ASA 5[®]
mesalazina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido de liberação prolongada

500 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CHRON-ASA 5®

mesalazina

APRESENTAÇÕES

Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades.

*Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE DOIS ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada de 500 mg contém:

mesalazina 500 mg

excipiente* q.s.p 1 com lib prol

*hipromelose, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CHRON-ASA 5® comprimido de liberação prolongada está indicado como anti-inflamatório destinado à redução das reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa¹ e doença de Crohn². Também é utilizado para prevenir e reduzir as recidivas dessas enfermidades.

¹ CID 10: K.51 - Colite ulcerativa

² CID 10: 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 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.¹⁻⁴

Em cintilografias estudadas anteriormente sobre preparações de mesalazina foi observada a chegada dos microgrânulos no cólon no período de 4-6h. Os microgrânulos se distribuem significativamente no intestino grosso. Tal dispersão dos microgrânulos no cólon apoia o uso do produto no tratamento de retocolite ulcerativa, onde é necessário concentrações no local da inflamação para que se obtenha o benefício clínico máximo.⁵

Devido à 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.⁶

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.⁷

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 na retocolite ulcerativa, uma vez que 50% da dose é distribuída no intestino delgado e 50% no cólon.⁸

A mesalazina 2 g administrado uma vez ao dia é uma terapia de manutenção em pacientes que estão sofrendo de retocolite ulcerativa leve a moderada. A mesalazina administrado uma vez ao dia (2 g) garante melhor taxa de remissão, adesão ao tratamento pelo paciente e melhor aceitabilidade do que a administração duas vezes ao dia.⁹

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 Wilding, I.R.; Kenyon, C.J.; Hooper, G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000.

⁶ Di Paolo, M.C.; et al. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Digestive Liver Dis*, 2001.

⁷ Pica, R.; et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2004.

⁸ Miner, P.; et al. Safety and Efficacy of Controlled-Release Mesalamine for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol. 40 No. 2, 1995.

⁹ Digna ss, A.U.; et al. Mesa lamine Once Daily is More Effective than Daily in Patients with Quiescent Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Vol. 7, No. 7, 2009.

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 retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

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, e não ao efeito sistêmico. Há informações que sugerem que a gravidade da inflamação colônica em pacientes com retocolite ulcerativa tratados com mesalazina é inversamente correlacionada com as concentrações de mesalazina na mucosa.

Aumento da migração leucocitária, produção anormal de citocina, aumento da produção de metabólitos do ácido araquidônico, particularmente leucotrieno B₄, e aumento da formação de radicais livres no tecido intestinal inflamado estão presentes em pacientes com doença inflamatória intestinal. O mecanismo de ação da mesalazina não é totalmente compreendido, embora foram supostos mecanismos como a ativação da forma- γ dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR- γ) e inibição do fator nuclear kappa B (NF- κ B) na mucosa 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.

Aplicável apenas para formulações orais

O risco de câncer colorretal (CRC) é ligeiramente aumentado na retocolite ulcerativa.

Os efeitos observados da mesalazina nos modelos experimentais e nas biópsias de pacientes suportam o papel da mesalazina na prevenção do CRC associado à colite, com down regulation de ambas as vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento do CRC associado à colite, inflamação dependente e inflamação não dependente.

No entanto, os dados de metanálises, incluindo as populações de referência e não referência, fornecem informações clínicas inconsistentes sobre o benefício da mesalazina no risco de carcinogênese associado à retocolite ulcerativa.

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. O comprimido desintegra após a administração em microgrânulos revestidos e chega ao duodeno dentro de uma hora após a administração, independentemente da coadministração de alimentos. A mesalazina é continuamente liberada dos microgrânulos revestidos por todo o trato gastrointestinal em qualquer condição de pH enteral.

Absorção

Baseado em dados de recuperação de urina de voluntários saudáveis, a biodisponibilidade de mesalazina após a administração oral pode ser estimada em aproximadamente 30%. O C_{máx} é visto entre 1 e 6 horas pós-dose.

Um regime de dose única diária (1 x 4 g/dia) e um regime de dose duas vezes ao dia (2 x 2 g/dia) resultam em uma exposição sistêmica comparável (AUC) durante 24 horas e indica uma liberação contínua de mesalazina durante o período de tratamento. O steady-state (estado estacionário) é alcançado após 5 dias de tratamento com administração oral.

	Dose única		Estado estacionário	
	C _{máx} (ng/mL)	AUC 0-24 (h.ng/mL)	C _{máx} (ng/mL)	AUC 0-24 (h.ng/mL)
mesalazina				
2 g BID	5103,51	36.456	6803,70	57.519
4 g OD	8561,36	35.657	9742,51	50.742

BID = duas vezes ao dia; DO = dose única.

Peso molecular de mesalazina: 153,13 g/mol; Ac-mesalazina: 195,17 g/mol

O trânsito e a liberação da mesalazina após a administração oral são independentes da administração em conjunto com alimentos, no entanto, a exposição sistêmica pode ser aumentada.

Distribuição

A mesalazina e o seu metabólito principal não atravessam a barreira hematoencefálica. 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

A mesalazina sofre metabolismo à N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina) tanto pré-sistemicamente na mucosa intestinal, quanto sistemicamente no fígado, principalmente pelo NAT-1. Alguma acetilação também ocorre pela ação de bactérias do cólon. A acetilação parece ser independente do fenótipo acetilador do paciente.

A proporção metabólica de acetil-mesalazina para mesalazina no plasma após a administração oral varia de 3,5 a 1,3 após doses diárias de 500 mg x 3 e 2 g x 3, respectivamente, implicando uma acetilação dose-dependente que pode estar sujeita a saturação.

Excreção

Devido à liberação contínua de mesalazina a partir de **CHRON-ASA 5®** por todo o trato gastrointestinal, a meia-vida de eliminação não pode ser determinada após administração oral. No entanto, uma vez que a formulação não esteja mais presente no trato GI, a eliminação seguirá a meia-vida plasmática da mesalazina não revestida, administrada por via oral ou intravenosa, que é de aproximadamente 40 minutos e para acetil-mesalazina que é de aproximadamente 70 minutos.

Características nos pacientes

A distribuição da mesalazina na mucosa intestinal após a administração oral é apenas levemente afetada por alterações patofisiológicas, tais como diarreia e aumento da acidez intestinal observadas durante a doença inflamatória intestinal ativa. Uma excreção urinária de 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 prejudicadas, 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.

Segurança pré-clínica

Em todas as espécies testadas foram demonstrados efeitos tóxicos renais. Em ratos e macacos a dosagem e a concentração plasmática nos níveis de não observação de efeitos adversos (NOAELs) excedeu os níveis em humanos em um fator de 2-7.2.

Nos animais observados não houve toxicidade significativa associada ao trato gastrointestinal, fígado ou sistema hematopoético.

Em testes *in vitro* e estudos *in vivo* não houve evidências de efeitos mutagênicos ou clastogênicos. Estudos do potencial tumorigênico em ratos não mostraram evidências de nenhuma substância relacionada ao aumento da incidência de tumores.

Estudos realizados em animais com a mesalazina oral não indicou, direta ou indiretamente, efeitos nocivos relacionados a fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CHRON-ASA 5® está contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à mesalazina ou 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A maioria dos pacientes que são intolerantes ou hipersensíveis 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). Podem ocorrer reações adversas cutâneas graves, incluindo reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação ao tratamento com mesalazina.

Em caso de reações de intolerância aguda, como cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e/ou o primeiro aparecimento de sinais e sintomas de reações cutâneas graves, como erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade, a terapia deve ser descontinuada imediatamente.

Insuficiência renal

Não é recomendado o uso do produto em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes devem monitorar a função renal através de exames periódicos (por exemplo, avaliações de creatinina sérica), especialmente durante a fase inicial do tratamento. A capacidade urinária deve ser monitorada antes e durante o tratamento. Em pacientes que

desenvolveram disfunção renal durante o tratamento, deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. O tratamento com mesalazina deve ser interrompido imediatamente se a função renal piorar. Deve-se aumentar a frequência do monitoramento da função renal, caso o produto seja utilizado concomitantemente com outros agentes nefrotóxicos.

O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlcera gástrica e duodenal.

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

Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) têm sido raramente relatadas e discrasias sanguíneas sérias têm sido reportadas muito raramente. É recomendado realizar a contagem de células sanguíneas tanto no início quanto durante o tratamento, a critério do médico. Pacientes que utilizam mesalazina concomitantemente com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina podem ter maior risco de discrasias sanguíneas. O tratamento deve ser descontinuado caso haja suspeita ou evidências destas reações adversas.

Foi relatada hipertensão intracraniana idiopática (*pseudotumor cerebri*) em pacientes que utilizam mesalazina. Os pacientes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas incluindo dor de cabeça grave ou recorrente, distúrbios visuais ou zumbido. Se ocorrer hipertensão intracraniana idiopática, deve-se considerar a descontinuação da mesalazina.

Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam risco de desenvolver nefrolitíase. Casos de nefrolitíase foram relatados durante o tratamento com mesalazina. A ingestão adequada de líquidos deve ser garantida durante o tratamento.

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.

A mesalazina pode causar uma descoloração vermelha-amarronzada na urina após o contato com alvejantes que contém hipoclorito de sódio (como por exemplo, hipoclorito de sódio presente em alguns alvejantes, utilizados na limpeza de banheiros).

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 própria doença inflamatória intestinal pode aumentar o risco de resultados adversos na gravidez.

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. Estudos em animais com mesalazina oral não demonstraram riscos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Não há estudos adequados e bem controlados do uso de mesalazina em mulheres grávidas. Dados limitados de estudos em humanos com mesalazina mostraram que não há aumento no risco de teratogênese. Alguns dados indicam um aumento do risco de parto prematuro, natimorto e baixo peso ao nascer, porém estes efeitos também estão associados com a própria doença inflamatória intestinal ativa.

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

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

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 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.

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.**

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

Fertilidade

Estudos em animais não demonstraram efeito da mesalazina na fertilidade feminina e masculina.

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 creatinina.

CHRON-ASA 5® comprimidos: as crianças devem ser tratadas sob supervisão e orientação contínua de um médico especialista.

Pacientes com função hepática prejudicada

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes e durante o tratamento.

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

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

CHRON-ASA 5® comprimidos: o trânsito e a liberação de mesalazina após administração oral são independentes da coadministração de alimento, no entanto, a exposição sistêmica pode ser aumentada.

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

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

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

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 de liberação prolongada não deve ser mastigado.

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

Para facilitar a administração, os comprimidos podem ser dispersados em cerca de 50 mL de água, imediatamente, antes da administração.

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

Posologia

Retocolite ulcerativa – Adultos

Tratamento agudo: a dosagem deve ser individualizada. Dose individual de até 4 gramas divididas ao longo do dia.

Tratamento de manutenção: dose recomendada de 2 g uma vez ao dia ou em doses divididas.

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, náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, vômito e erupção cutânea.

Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente, e reações adversas cutâneas graves, incluindo reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatadas em associação com o tratamento com mesalazina (vide “Advertências e Precauções”).

As seguintes reações adversas, apresentadas por sistemas corporais, foram relatadas com frequência desconhecida (isto é, menos de 1% dos pacientes) em testes clínicos realizados para retocolite ulcerativa e doença de Crohn. Em muitos casos a relação de causalidade com mesalazina não foi estabelecida:

Sistema nervoso: depressão, insônia, parestesia, sonolência.

Cardiovascular: palpitações e vasodilatação.

Gastrointestinais: agravamento da retocolite ulcerativa, anorexia, aumento da fosfatase alcalina, aumento do LDH (lactato desidrogenase), candidíase (infecção fúngica), constipação, disfagia, distensão abdominal, fezes anormais (alterações na cor e textura), incontinência fecal, melena, sangramento gastrointestinal, sangramento retal, sede, úlcera de esôfago, úlcera duodenal, ulceração bucal.

Dermatológicas: acne, alterações nas unhas, edema, equimose, secura da pele, sudorese.

Outras reações: albuminúria; amenorreia; astenia; aumento da lipase; câibras nas pernas; conjuntivite; dor no peito; hematúria; hipomenorreia; incontinência urinária; mal-estar; menorragia; metrorragia; síndrome de Kawasaki; trombocitemia.

Frequência das reações adversas com base nos testes clínicos realizados pela Ferring e relatos de eventos pós-comercialização:

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Desordens do sistema nervoso: cefaleia.

Desordens gastrointestinais: diarreia; dores abdominais, náusea, vômitos, flatulência, piora da retocolite ulcerativa.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos: erupção cutânea (incluindo urticária, erupção eritematosa).

Sistema imune: pirexia (febre). Musculoesqueléticas e ossos: artralgia e astenia.

Musculoesqueléticas e ossos: artralgia e astenia.

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Desordens do sistema nervoso: tontura.

Desordens cardíacas: miocardite* e pericardite*.

Desordens gastrointestinais: aumento da amilase e pancreatite* aguda.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos: fotossensibilidade**.

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Desordens do sangue e sistema linfático: alteração da contagem sanguínea (anemia, anemia aplástica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia (incluindo granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia e eosinofilia (como parte de uma reação alérgica)).

Desordens do sistema imune: reação de hipersensibilidade incluindo exantema alérgico, reação anafilática.

Desordens do sistema nervoso: neuropatia periférica.

Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais: reações pulmonares alérgicas e fibróticas (incluindo dispneia, tosse, broncoespasmo e alveolite alérgica), eosinofilia pulmonar, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, e pneumonite.

Desordens gastrointestinais: pancolite.

Desordens hepáticos-biliares: aumento das enzimas hepáticas (transaminases) e parâmetros de colestase (ex: fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase e bilirrubina), hepatotoxicidade (incluindo hepatite*, hepatite colestática, cirrose, insuficiência hepática).

Desordens da pele e tecidos subcutâneos: alopecia reversível, dermatite alérgica, eritema multiforme e edema de Quincke e reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Desordens musculoesqueléticas, de tecidos conectivos e ossos: mialgia, artralgia, reações similares ao lúpus eritematoso (lúpus eritematoso sistêmico).

Desordens urinárias e renais: comprometimento da função renal (incluindo nefrite intersticial* aguda e crônica, síndrome nefrótica, insuficiência renal) e alteração da cor da urina***.

Desordens do sistema reprodutor: oligospermia (reversível).
Sistema cardíaco: derrame pericárdico.
Desordens gerais e no local da administração: febre.

Reações com frequência desconhecida

Desordens gastrointestinais: icterícia, icterícia colestática e possível dano hepatocelular, que inclui necrose do fígado. Houve um relato de síndrome de Kawasaki que levou a alterações da função hepática.
Desordens da pele e tecidos subcutâneos: angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Desordens urinárias e renais: nefrolitíase***.
Desordens gerais e no local da administração: dor no peito.
Desordens do sistema nervoso: hipertensão intracraniana idiopática.

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

**Fotossensibilidade: Reações mais graves são relatadas em pacientes com condições pré-existentes como dermatite atópica ou eczema tópico.

*** Para mais informações, vide “Advertências e Precauções”.

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

10. SUPERDOSE

Experiência aguda em animais

Doses únicas orais de mesalazina até 5 g/kg em porcos ou dose única intravenosa de mesalazina a 920 mg/kg em ratos não foram letais.

Experiência em humanos

A experiência clínica de superdosagem com a mesalazina é limitada e não indicam toxicidade renal ou hepática. Mas como **CHRON-ASA 5®** é um aminossalicilato, sintomas de intoxicação por salicilato, tais como desordem equilíbrio ácido-base, hiperventilação, edema pulmonar, vômito, desidratação e hipoglicemia podem ocorrer. Sintomas de superdosagem com salicilatos são bem descritos na literatura.

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

Não há um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Recomenda-se que o gerenciamento da superdosagem deve ser através do tratamento sintomático em hospital com o monitoramento da função renal.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0022

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Produzido por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC 0800-019 19 14

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/10/2025.

bula-prof-024395-SIG-v4



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	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos – Adequação à RDC 47/2009	VP/VPS	A mesalazina 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50, 100, 450* e 500*. *Embalagem Hospitalar
12/12/2014	1116659/14-2	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	A mesalazina 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50, 100, 450* e 500*. *Embalagem Hospitalar
05/11/2015	0968778/15-5	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	A mesalazina 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50, 100, 450* e 500*. *Embalagem Hospitalar
25/02/2016	1300333/16-0	(10450)- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ITENS: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	A mesalazina 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50, 100, 450* e 500*. *Embalagem Hospitalar

15/02/2017	0255414/17-3	(10450)- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1111341/15- 3	10257 – SIMILAR – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada com prazo de análise	07/03/2016	III – DIZERES LEGAIS	VP /VPS	A mesalazina 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* . *Embalagem Hospitalar
26/01/2018	0064602/18-4	(10450)- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4-O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6-COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8-QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9-O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESDE MEDICAMENTO?	VP	A mesalazina 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* . *Embalagem Hospitalar
							3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9-REAÇÕES ADVERSAS 10-SUPERDOSE	VPS	
29/08/2019	2075150/19-8	(10450)- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	A mesalazina 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* . *Embalagem Hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VPS	

20/07/2021	2825098/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de liberação prolongada de 500 mg: embalagem contendo 50, 100, 450* e 500*. *Embalagem Hospitalar
20/06/2022	4312973/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500*. *Embalagem Hospitalar
14/10/2022	4823589/22-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
25/10/2022	4862455/22-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

21/07/2023	0760125/23-6-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
17/05/2024	0658895/24-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

26/08/2024	1170165/24-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 1. INDICAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
28/03/2025	0429490/25-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

CHRON-ASA 5[®]
mesalazina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido

400 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CHRON-ASA 5®

mesalazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades.

*Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 400 mg contém:

mesalazina 400 mg
excipiente* q.s.p.....com rev

*amido, copolímero de acrilato de etila, metacrilato de cloreto de trimetilamônio de etila e metacrilato de metila, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, amarelo crepúsculo laca de alumínio, citrato de trietila e macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CHRON-ASA 5® é indicado como anti-inflamatório para reduzir as reações inflamatórias que acometem a mucosa do cólon e do reto, nas fases da retocolite ulcerativa idiopática. É também utilizado para prevenir ou reduzir as recidivas dessa enfermidade. É também indicado no tratamento das fases agudas da doença de Crohn.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Como terapia de manutenção, a mesalazina pode reduzir o risco de desenvolvimento de câncer colorretal.

CHRON-ASA 5® constitui terapia de primeira linha eficaz e bem tolerado 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

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 dermatológico 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 subsequentes movimentos intestinais. A mesalazina absorvida é rápida e quase completamente acetilada na mucosa intestinal e no fígado. Admite-se que seu metabólito, o ácido acetil-5-aminossalicílico tenha, ele próprio, alguma atividade. A mesalazina encontra-se 40 a 50% ligada às proteínas plasmáticas e seu metabólito, 80%.

O metabólito acetilado é excretado principalmente na urina por secreção tubular, junto com traços da droga inalterada.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

A mesalazina é contraindicada para 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 **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. Caso o paciente apresentar hemorragias de etiologia incerta, hematomas, púrpura, anemia, febre ou laringite, deverá ser conduzido a investigações hematológicas. No caso de suspeita de discrasias sanguíneas, o tratamento deverá ser interrompido.

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

A mesalazina foi associada a 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 sulfasalazina. Entre os sintomas incluem-se cólicas, dor abdominal aguda e diarreia sangüinolenta, 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.

Foi relatada hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral) em pacientes que utilizam mesalazina. Os pacientes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas incluindo dor de cabeça grave ou recorrente, distúrbios visuais ou zumbido. Se ocorrer hipertensão intracraniana idiopática, deve-se considerar a descontinuação da mesalazina.

Cuidados e advertências para populações especiais

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 creatinemia.

Recomenda-se cautela quando do uso em pacientes idosos.

Gravidez e lactação

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

Uso contraindicado no aleitamento e na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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 **CHRON-ASA 5®** possa comprometer a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É necessária cautela quando da administração concomitante de **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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor vermelha, 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

Como tratamento de ataque, 1 a 2 comprimidos revestidos de 400 mg, 3 vezes ao dia, ou a critério médico.

Nos casos mais graves a posologia pode ser aumentada para 10 comprimidos revestidos de 400 mg 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 revestidos devem ser ingeridos inteiros, longe do horário das refeições.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais relatados nos estudos de tolerabilidade geral foram geralmente leves e não mostraram aumento de incidência dependente da dose. Foram evidenciados distúrbios 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

Reações com frequência desconhecida: hipertensão intracraniana idiopática.

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

10. SUPERDOSE

No caso de reações adversas intensas, suspender o uso de **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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0022

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria brasileira

Produzido por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC 0800-019 19 14



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/12/2025.

bula-prof-024395-SIG-v3

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	Chron-Asa 5 [®] 400 mg comprimido revestido: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
12/12/2014	1116659/14-2	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	Chron-Asa 5 [®] 400 mg comprimido revestido: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
14/04/2015	0322822/15-3	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	ITEM I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Chron-Asa 5 [®] 400 mg comprimido revestido: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
25/02/2016	1300333/16-0	(10450)-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ITENS: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Chron-Asa 5 [®] 400 mg comprimido revestido: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
26/01/2018	0064602/18-4	(10450)-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Chron-Asa 5 [®] comprimido revestido de 400 mg.: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	

29/08/2019	2075150/19-8	(10450)-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS	VP	Chron-Asa 5® comprimido revestido de 400 mg.: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III) DIZERES LEGAIS	VPS	
23/12/2020	4552165/20-4	(10450) -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Chron-Asa 5® comprimido revestido de 400 mg.: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar.
20/06/2022	4312973/22-9	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS COMPOSIÇÃO II - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
14/10/2022	4823589/22-0	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS COMPOSIÇÃO II - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
25/10/2022	4862455/22-1	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
14/07/2023	0728051/23-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou

		bulário RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		500* unidades. *Embalagem hospitalar
06/06/2025	0768135/25-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9-REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

CHRON-ASA 5[®]
mesalazina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido

800 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CHRON-ASA 5®

mesalazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 800 mg contém:

mesalazina 800 mg

excipiente* q.s.p. com rev

*amido pré-gelatinizado, copolímero de acrilato de etila, metacrilato de cloreto de trimetilamônio de etila e metacrilato de metila, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, amarelo crepúsculo laca de alumínio, citrato de trietila e macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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 retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) (tanto a colite como a proctite ulcerativa) e doença de Crohn colônica.

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

A mesalazina é comprovadamente o fármaco de escolha para se obter a remissão da doença na colite ulcerativa, na doença de Crohn e na doença diverticular do cólon, bem como na prevenção da diverticulite. Por suas características farmacológicas, 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 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

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 sintomática. *G Chir* 2006;27(3):93-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O uso da mesalazina (ácido 5-aminossalicílico) no tratamento da doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa inespecífica – RCU e Doença de Crohn) e na doença diverticular do cólon resulta das pesquisas sobre o mecanismo de ação da 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 tóxico direto no tecido conectivo patologicamente alterado.

Pacientes que não toleraram a terapia com sulfassalazina têm sido tratados com êxito com a mesalazina.

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

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

Propriedades farmacocinéticas

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a salicilatos e aos componentes da fórmula de **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.

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

Gravidez e lactação: Deve-se ter cuidado quando mesalazina for administrada a 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.

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

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

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

Pacientes com insuficiência renal: **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 ureia estejam aumentados. A mesalazina é rapidamente excretada pelos rins, principalmente o seu metabólito ácido N-acetil-5-aminosalicílico. Em ratos, altas doses da mesalazina administradas por via IV causaram toxicidade tubular e glomerular. Em caso de ocorrência de problemas renais durante o tratamento deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina.

Nesses casos recomenda-se monitorar a função renal, especialmente no início do tratamento. Em tratamentos prolongados é também necessário monitorar regularmente a função renal, iniciando-se, geralmente, após 14 dias do início da medicação, com 2-3 medições após outras 4 semanas. No caso de **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 de **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 de **CHRON-ASA 5®** nesses pacientes. O médico deverá avaliar a relação risco/benefício para o seu uso.

Atenção:

Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/ comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Substâncias como a lactulose, que diminuem o pH do cólon, podem reduzir a liberação da mesalazina dos comprimidos revestidos de **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 “Advertências e Precauções”).

A 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 “Advertências e Precauções”).

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 a 30°C). Proteger da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ocorreram 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.

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, juntamente com as reações observadas na bula internacional da mesalazina.

As reações adversas reportadas somente da experiência no pós-comercialização ou literatura são consideradas de frequência rara (< 0,1%) ou desconhecida e também, estão representadas abaixo.

O efeito indesejável mais comum foi dor de cabeça.

As seguintes reações indesejáveis foram relatadas: náusea, dispepsia, dor abdominal, tontura, rash, vômitos, artralgia, diarreia e febre medicamentosa.

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

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

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

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): anemia, zumbido, flatulência, prurido, urticária, mialgia e 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, dispnéia, dor no peito, distúrbios pulmonares, tosse, pneumonia, exacerbação dos sintomas da colite, pancreatite, hepatite, alopecia, lúpus eritematoso medicamentoso com pericardite e pleuropericardite (como sintomas proeminentes, assim como rash e artralgia), nefrite intersticial, síndrome nefrótica, insuficiência renal (que pode ser revertida na retirada do medicamento), aumento na bilirrubina sanguínea, resultados anormais nos testes de função hepática, palpitações, vasodilatação, acne, desordens nas unhas, fotossensibilidade, ressecamento da pele, sudorese, anorexia, anormalidades nas fezes (alterações na cor e textura), aumento das enzimas hepáticas, aumento de LDH, constipação, disfagia, distensão abdominal, eructação, sangramento gastrointestinal, sede, úlcera duodenal, úlcera esofágica, ulceração bucal, depressão, insônia, sonolência, albuminúria, astenia, aumento da amilase, aumento da lipase, conjuntivite, dores nas pernas, edema, hematúria, hipomenorrea, incontinência urinária, mal estar, metrorragia, síndrome de Kawasaki, trombocitemia, angioedema, pneumonite, reações de hipersensibilidade (que podem incluir eosinofilia), reações anafiláticas, síndrome de Steven-Johnson e síndrome de DRESS (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms – Rash Medicamentoso com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos).

Reações de frequência desconhecida: cromatúria (descoloração da urina causada pelo contato com superfícies tratadas com alvejante contendo hipoclorito e produtos de mesalazina, incluindo seu metabólito inativo), flutuações de humor, meta-hemoglobinemia, vasculite, miocardite fatal, pleurisia, necrólise epidérmica tóxica, cirrose, icterícia, icterícia colestática e possível dano hepatocelular, que inclui necrose do fígado e insuficiência hepática. Alguns desses casos foram fatais. Houve um relato de síndrome de Kawasaki que levou a alterações da função hepática. Têm sido relatadas reações de hipersensibilidade (como exantema alérgico, febre, broncoespasmo, lúpus eritematoso, rashes e artralgia).

Estes efeitos ocorrem independentemente da dose administrada.

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

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

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

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

O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais pode aumentar o risco de reações renais (vide “Interações Medicamentosas”).

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

10. SUPERDOSE

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0022

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Produzido por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800-019 19 14

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/03/2026.



bula-prof-024395-SIG-v3

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	Chron-Asa 5 [®] 800 mg comprimidos revestido: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
12/12/2014	1116659/14-2	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	Chron-Asa 5 [®] 800 mg comprimidos revestido: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
14/04/2015	0322822/15-3	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	ITEM I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Chron-Asa 5 [®] 800 mg comprimidos revestido: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
24/01/2017	0127402/17-3	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?	VP/VPS	Chron-Asa 5 [®] 800 mg comprimido revestido: embalagem contendo 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
15/02/2017	0255414/17-3	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	Chron-Asa 5 [®] 800 mg comprimido revestido: embalagem contendo 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
29/08/2019	2075150/19-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS	VP/	Chron-Asa 5 [®] 800 mg comprimido revestido: embalagem contendo 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III) DIZERES LEGAIS	VPS	
23/12/2020	4552165/20-4	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR III) DIZERES LEGAIS	VP/	Chron-Asa 5 [®] 800 mg comprimido revestido: embalagem contendo 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
							9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VPS	
20/06/2022	4312973/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
14/10/2022-	4823589/22-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
25/10/2022	4862455/22-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
06/04/2023	0349290/23-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E	VP VPS	Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

		60/12					PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
15/01/2026	0045803/26-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20 unidades.