

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ASACOL 400 mg compresse gastroresistenti  
ASACOL 800 mg compresse gastroresistenti  
ASACOL 400 mg capsule a rilascio modificato  
ASACOL 500 mg supposte  
ASACOL 1g supposte  
ASACOL 2 g/50 ml sospensione rettale  
ASACOL 4 g/50 ml sospensione rettale  
ASACOL 4 g/100 ml sospensione rettale  
ASACOL 2 g granulato per sospensione rettale  
ASACOL 2 g schiuma rettale  
ASACOL 4 g schiuma rettale  
ASACOL 1 g schiuma rettale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### ASACOL 400 mg compresse gastroresistenti

Ogni compressa contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 400 mg

#### ASACOL 800 mg compresse gastroresistenti

Ogni compressa contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 800 mg

#### ASACOL 400 mg capsule a rilascio modificato

Ogni capsula contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 400 mg

#### ASACOL 500 mg supposte

Ogni supposta contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 500 mg

#### ASACOL 1 g supposte

Ogni supposta contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 1 g

#### ASACOL 2g/50 ml sospensione rettale

Ogni contenitore monodose da 50 ml contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 2 g

#### ASACOL 4 g/50 ml sospensione rettale

Ogni contenitore monodose da 50 ml contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 4 g

#### ASACOL 4g/100 ml sospensione rettale

Ogni contenitore monodose da 100 ml contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 4 g

#### ASACOL 2 g granulato per sospensione rettale

Ogni bustina contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 2 g

#### ASACOL 2 g schiuma rettale

Ogni contenitore monodose contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 2 g

#### ASACOL 4 g schiuma rettale

Ogni contenitore monodose contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 4 g

#### ASACOL 1 g schiuma rettale

Ogni singola dose del contenitore multidose contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) 1 g

Eccipienti con effetti noti: sodio benzoato, metile-p-idrossibenzoato, propile-p-idrossibenzoato, glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORME FARMACEUTICHE

Compresse gastroresistenti, Capsule a rilascio modificato, Supposte, Sospensione rettale, Granulato per sospensione rettale, Schiuma rettale.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- *compresse gastroresistenti e capsule a rilascio modificato*  
Colite ulcerosa, Morbo di Crohn e malattia infiammatoria cronica intestinale non classificabile (IBDU).
- *supposte*  
Colite ulcerosa nella localizzazione a livello rettale.
- *sospensione rettale e granulato per sospensione rettale*  
Colite ulcerosa nella localizzazione a livello retto-sigmoideo.
- *schiuma rettale*  
Colite ulcerosa localizzata alle parti distali dell'intestino, dal colon trasverso sino al sigma ed all'ampolla rettale.

ASACOL è indicato sia nel trattamento delle fasi attive della malattia che nella prevenzione delle recidive.

Nella fase attiva di grado severo è consigliabile l'associazione con trattamento cortisonico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La posologia va adattata al singolo paziente in base all'estensione ed alla gravità della malattia.

Lo schema indicativo, modificabile secondo le prescrizioni del medico, è il seguente.

#### **COMPRESSE GASTRORESISTENTI**

Adulti: 1-2 compresse da 400 mg, oppure 1 compressa da 800 mg, tre volte al giorno. La posologia può essere aumentata sino a 10 compresse da 400 mg oppure sino a 5 compresse da 800 mg al giorno in pazienti con forme gravi, oppure secondo il giudizio del medico.

#### Popolazione pediatrica

Bambini oltre i due anni: dosi proporzionalmente ridotte a giudizio del medico.

Esiste solo una limitata documentazione sugli effetti nei bambini (età 6 – 18 anni).

Bambini dai 6 anni di età:

- Fase attiva della malattia: la posologia deve essere determinata individualmente, a partire da 30-50 mg / kg / die in dosi frazionate. Dose massima: 75 mg / kg / die in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 4 g / die (dose massima negli adulti).
- Trattamento di mantenimento: la posologia deve essere determinata individualmente, a partire da 15-30 mg / kg / die in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 2 g / die (dose raccomandata negli adulti).

È generalmente raccomandato che ai bambini fino ad un peso corporeo di 40 kg possa essere somministrata metà della dose degli adulti e ai bambini sopra i 40 kg la normale dose degli adulti.

#### **CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO**

Adulti: 1-2 capsule da 400 mg, tre volte al giorno. La posologia può essere aumentata sino a 10 capsule al giorno nei pazienti con forme gravi.

#### Popolazione pediatrica

Bambini oltre i due anni: dosi proporzionalmente ridotte a giudizio del medico.

Esiste solo una limitata documentazione sugli effetti nei bambini (età 6 – 18 anni).

**Bambini dai 6 anni di età:**

- Fase attiva della malattia: la posologia deve essere determinata individualmente, a partire da 30-50 mg / kg / die in dosi frazionate. Dose massima: 75 mg / kg / die in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 4 g / die (dose massima negli adulti).
- Trattamento di mantenimento: la posologia deve essere determinata individualmente, a partire da 15-30 mg / kg / die in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 2 g / die (dose raccomandata negli adulti).

È generalmente raccomandato che ai bambini fino ad un peso corporeo di 40 kg possa essere somministrata metà della dose degli adulti e ai bambini sopra i 40 kg la normale dose degli adulti.

**Per le forme orali:** in caso di primo trattamento, è opportuno incrementare gradualmente il dosaggio per qualche giorno prima di raggiungere la posologia massima.

**SUPPOSTE**

**Adulti:** in media 3 supposte da 500 mg al giorno, divise in 2-3 somministrazioni, oppure 1 supposta da 1 g una volta al giorno, per via rettale.

**SOSPENSIONE RETTALE E GRANULATO PER SOSPENSIONE RETTALE**

**Adulti:** in media 1 dose da 2 g di mesalazina in 50 ml 1-2 volte al giorno (mattina e/o sera prima di coricarsi), oppure 1 dose da 4 g in 50 ml o da 4 g 100 ml, una volta al giorno (preferibilmente la sera prima di coricarsi).

**SCHIUMA RETTALE (confezione monodose)**

**Adulti:** in media 1 dose da 2 g, 1-2 volte al giorno, la mattina e/o la sera prima di coricarsi, oppure 1 dose da 4 g, 1 volta al giorno, la sera prima di coricarsi.

**SCHIUMA RETTALE (confezione multidose)**

**Adulti:** in media, due erogazioni consecutive pari a 2 g di mesalazina, 1-2 volte al giorno, la mattina e/o la sera prima di coricarsi, oppure tre-quattro erogazioni consecutive pari a 3-4 g di mesalazina, una volta al giorno, la sera prima di coricarsi.

**Popolazione pediatrica**

**Per tutte le forme rettali**

Bambini oltre i 2 anni: dosi proporzionalmente ridotte a giudizio del medico. Esiste poca esperienza e solo una limitata documentazione sugli effetti nei bambini.

La durata del trattamento prevista per le fasi attive è mediamente di 4-6 settimane e può variare a giudizio del medico, secondo le condizioni del paziente e l'evoluzione della malattia. Nei trattamenti a lungo termine, per prevenire le recidive, il dosaggio quotidiano e la durata del trattamento devono essere stabiliti dal medico secondo le condizioni del paziente e l'evoluzione della malattia.

**Modo di somministrazione**

**COMPRESSE GASTRORESISTENTI**

Le compresse vanno deglutite intere, senza frazionarle né masticarle, preferibilmente con un bicchiere d'acqua e lontano dai pasti.

**CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO**

Le capsule vanno deglutite preferibilmente intere con un bicchiere d'acqua e lontano dai pasti. I pazienti che, per vari motivi, non fossero in grado di deglutire le capsule intere, possono aprire la capsula ed assumere tutti i microgranuli dopo averli dispersi in soluzione acquosa. In questo caso è fondamentale non masticare i microgranuli stessi.

**SUPPOSTE**

Per ottenere un miglior effetto terapeutico è importante che la supposta venga trattenuta per almeno 30 minuti, meglio, se trattenuta per più lunghi periodi (ad esempio per tutta la notte).

## **SOSPENSIONE RETTALE E GRANULATO PER SOSPENSIONE RETTALE**

La *Sospensione rettale* pronta va agitata bene prima dell'uso per ottenere una sospensione omogenea, con una leggera pressione rompere il tappo ed inserire la cannula rettale annessa al contenitore di plastica.

Il *granulato per sospensione rettale* contenuto in una bustina va versato nel contenitore di plastica; aggiungere acqua fino al segno, agitare bene per ottenere una sospensione omogenea ed avvitare la cannula rettale al contenitore.

Per l'applicazione sdraiarsi sul lato sinistro mantenendo diritta la gamba sinistra e piegando la gamba destra. Introdurre completamente la cannula nell'orifizio anale spingendola delicatamente; quindi premere il contenitore con pressione graduale e costante sino a completa espulsione del contenuto.

### **SCHIUMA RETTALE (confezione monodose)**

Agitare energicamente il contenitore; inserire l'apposita cannula rettale nella sua sede, situata nel cappuccio del contenitore, fino a che risulti bloccata; strappare il sigillo a collarino tutto attorno alla base del cappuccio del contenitore; sdraiarsi sul lato sinistro, mantenendo diritta la gamba sinistra e piegando la gamba destra; impugnare il contenitore capovolto, tenendo l'indice sopra il cappuccio del contenitore; introdurre completamente la cannula nell'orifizio anale spingendola delicatamente; senza estrarre la cannula, premere il cappuccio del contenitore 3-5 volte, ad intervalli di alcuni secondi, fino a completa erogazione della dose.

### **SCHIUMA RETTALE (confezione multidose)**

Agitare energicamente la bombola; inserire l'apposita cannula rettale nella sua sede, situata sotto il cappuccio della bombola, spingendo la cannula fino in fondo; strappare il sigillo alla base del cappuccio della bombola; sdraiarsi sul lato sinistro, mantenendo diritta la gamba sinistra e piegando la gamba destra; impugnare la bombola capovolta tenendo l'indice sopra il cappuccio della bombola; introdurre la cannula nell'orifizio anale e spingerla delicatamente fino in fondo; senza estrarre la cannula, premere fino in fondo il cappuccio della bombola e poi rilasciarlo completamente, per erogare la prima dose (pari a 1 g di mesalazina); dopo alcuni secondi, ripetere l'operazione per erogare la seconda dose, e così via, secondo la posologia raccomandata, tenendo conto che ogni erogazione corrisponde ad 1 g di mesalazina.

Per le sospensioni rettali e le schiume rettali: dopo l'introduzione del preparato girarsi alcune volte sui due fianchi per facilitare una migliore distribuzione del farmaco e rimanere coricati per almeno 30 minuti. Una migliore efficacia del prodotto si ottiene trattenendo il farmaco il più a lungo possibile o, meglio, lasciandolo in sede per tutta la notte. Perciò è preferibile che almeno una delle applicazioni giornaliere sia effettuata prima di coricarsi.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti riportati al paragrafo 6.1. Ipersensibilità ai salicilati e, per ASACOL sospensione rettale e ASACOL schiuma rettale monodose, ipersensibilità ai metabisolfiti.

Grave compromissione della funzionalità epatica o renale. Ulcera gastrica e duodenale, ulcera peptica in fase attiva. Nefropatie gravi. Diatesi emorragica. Non somministrare nelle ultime settimane di gravidanza e durante l'allattamento (vedere anche paragrafo 4.6). Non somministrare nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Evitare l'uso delle compresse nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### **Gravi reazioni avverse cutanee**

In associazione al trattamento con mesalazina sono state riportate gravi reazioni avverse cutanee (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN).

La mesalazina deve essere sospesa alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, quali eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Prima dell'inizio e nel corso del trattamento, a discrezione del medico curante, devono essere eseguiti test ematici [conta ematica differenziale (formula leucocitaria); parametri di funzionalità epatica quali ALT o AST; creatinina sierica] e test urinari (dispositivi dipstick). Come linea-guida, vengono raccomandati un primo controllo dopo 14 giorni dall'inizio del trattamento e successivamente 2-3 valutazioni ad intervalli di 4 settimane.

Se i risultati rientrano nella normalità, le valutazioni di follow-up devono essere ripetute ogni 3 mesi. Se si manifestano ulteriori sintomi, gli stessi test devono essere eseguiti immediatamente.

Si raccomanda cautela nell'uso in pazienti con compromissione della funzionalità epatica e in soggetti in trattamento con ipoglicemizzanti orali, diuretici, cumarinici e corticosteroidi.

ASACOL non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità renale. Nel caso in cui la funzionalità renale peggiori nel corso del trattamento, deve essere presa in considerazione la tossicità renale indotta da mesalazina.

Il suo impiego andrà evitato nei pazienti con conclamata insufficienza renale.

Sono stati segnalati casi di insufficienza renale, incluse nefropatia a lesioni minime, e nefrite interstiziale acuta/cronica in associazione a preparazioni contenenti mesalazina e profarmaci di mesalazina. Nei pazienti con disfunzione renale nota, occorre valutare il rapporto rischi-benefici del trattamento con mesalazina ed esercitare cautela in questi pazienti. Si raccomanda una scrupolosa valutazione della funzione renale per tutti i pazienti prima di iniziare la terapia, e almeno due volte all'anno in corso di trattamento, specialmente nei pazienti con precedenti patologie renali.

Sono stati segnalati casi di nefrolitiasi con l'uso di mesalazina, compresi calcoli con un contenuto di mesalazina del 100 %. Si raccomanda di garantire un'adequata assunzione di liquidi durante il trattamento

A seguito di trattamento con mesalazina, sono stati segnalati rari casi di discrasie ematiche gravi. Nel caso in cui il paziente sviluppasse emorragie di non chiara eziologia, ematomi, porpora, anemia, febbre oppure mal di gola, dovranno essere condotte indagini ematologiche. Nel caso di sospetto di discrasia ematica, il trattamento dovrà essere interrotto (vedere anche paragrafi 4.5 e 4.8).

Sono state segnalate rare reazioni di ipersensibilità cardiaca indotte da mesalazina (miocardite e pericardite). Occorre usare cautela nel prescrivere questo farmaco a pazienti con patologie che predispongono a miocardite o pericardite.

Pazienti con precedenti reazioni avverse in seguito a trattamento con preparazioni contenenti sulfasalazina, devono essere mantenuti sotto stretta sorveglianza medica all'inizio di un ciclo di trattamento con ASACOL.

La mesalazina è stata associata a una sindrome di intolleranza acuta che potrebbe essere difficilmente distinguibile da una recidiva di malattia infiammatoria intestinale. Nonostante non sia ancora stabilita l'esatta frequenza, tali casi si sono verificati nel 3% dei pazienti nell'ambito di studi clinici controllati condotti su mesalazina oppure sulfasalazina. Fra i sintomi sono inclusi crampi, dolore addominale acuto e diarrea con sangue, talvolta febbre, cefalea ed eritema. La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui ASACOL causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, diarrea con sangue, febbre, cefalea grave e rash.

Sono stati segnalati casi di aumenti dei livelli degli enzimi epatici nei pazienti trattati con preparazioni contenenti mesalazina.

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione del trattamento con ASACOL, sia durante trattamento di mantenimento inadeguato.

Con ASACOL compresse e capsule a rilascio modificato, in pazienti che hanno una digestione gastrica eccezionalmente lenta o sono portatori di una stenosi pilorica, si potrà talora avere, una liberazione di

mesalazina già nello stomaco, con una conseguente irritazione gastrica ed una perdita di efficacia del farmaco.

I pazienti con malattia polmonare, in particolare asma, devono essere controllati molto attentamente nel corso del trattamento con ASACOL.

L'uso prolungato del prodotto può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione.

L'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità comporta l'immediata interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.8).

Evitare l'uso delle compresse nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

ASACOL sospensione rettale e schiuma rettale monodose, contengono metabisolfito. Tale sostanza può provocare in soggetti sensibili, e particolarmente negli asmatici, reazioni di tipo allergico e attacchi asmatici gravi (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

ASACOL schiuma rettale monodose contiene sodio benzoato, lievemente irritante per la cute, gli occhi e le mucose.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Per le forme orali: va evitata la contemporanea somministrazione di lattulosio o di altri farmaci che, abbassando il pH del colon, possono ostacolare il rilascio della mesalazina.

Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di mesalazina e sulfaniluree di cui può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante.

Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di mesalazina con cumarinici, metotressato, probenecid, sulfonpirazone, spironolattone, furosemide e rifampicina in quanto non si possono escludere interazioni.

La co-somministrazione con anticoagulanti cumarinici quale ad esempio warfarin, può determinare una diminuzione dell'attività anticoagulante. Il tempo di protrombina deve essere monitorato attentamente, se tale associazione non può essere evitata.

Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di mesalazina ed agenti di cui è nota la tossicità renale, inclusi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) ed azatioprina, poiché questi farmaci possono aumentare il rischio di reazioni avverse a carico dei reni.

In pazienti in terapia concomitante con azatioprina, o 6-mercaptopurina o tioguanina, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di un incremento degli effetti mielosoppressivi di azatioprina, o 6-mercaptopurina o tioguanina.

Nei pazienti trattati con azatioprina oppure 6-mercaptopurina, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di mesalazina, poiché potrebbe aumentare il rischio di discrasie ematiche (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

È possibile il potenziamento di effetti indesiderati dei corticosteroidi a livello gastrico.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di mesalazina in gravidanza sono in numero limitato.

Un numero ridotto di gravidanze esposte indica che non vi siano effetti avversi di mesalazina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Ad oggi, nessun altro dato epidemiologico rilevante risulta disponibile.

In un singolo caso, in seguito a somministrazione a lungo termine di dosi elevate di mesalazina (2-4 g per via orale) durante la gravidanza, è stata riportata insufficienza renale nel neonato.

Studi sulla somministrazione orale di mesalazina nell'animale non indicano effetti nocivi diretti e indiretti rispetto alla gravidanza, allo sviluppo embriofetale, al parto o allo sviluppo postnatale.

Poiché è noto che la mesalazina attraversa la barriera placentare, in caso di gravidanza accertata o presunta, somministrare solo in caso di effettiva necessità e sotto stretto controllo del medico.

ASACOL deve essere utilizzato durante la gravidanza solo nel caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi. L'uso dei preparati andrà comunque evitato nelle ultime settimane di gravidanza (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Allattamento

L'acido N-acetil-5-aminosalicilico e, in grado minore, mesalazina sono escreti nel latte materno. Al momento sono disponibili soltanto limitate esperienze in corso di allattamento. Nei bambini non possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea. Quindi, ASACOL deve essere utilizzato durante l'allattamento solo nel caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi. Se il neonato manifesta diarrea l'allattamento deve essere sospeso. Data la limitata esperienza acquisita su donne in allattamento trattate con mesalazina, l'uso dei preparati andrà evitato durante l'allattamento (vedere anche paragrafo 4.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

ASACOL non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati rilevati negli studi di tollerabilità generale sono stati generalmente lievi e non hanno mostrato un aumento d'incidenza dipendente dalla dose. Sono stati segnalati disturbi gastrointestinali (nausea, epigastralgia, diarrea e dolori addominali) e cefalea. L'insorgenza di reazioni di ipersensibilità (eruzioni cutanee, prurito) o di episodi di intolleranza intestinale acuta con dolore addominale, diarrea ematica, crampi, cefalea, febbre e rash, richiede la sospensione del trattamento.

Esistono inoltre sporadiche segnalazioni di: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplastica, pancreatite, epatite, nefrite interstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale, pericardite, miocardite, polmonite eosinofila e polmonite interstiziale.

ASACOL sospensione rettale e schiuma rettale monodose, contengono metabisolfito.

Tale sostanza può provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici reazioni di tipo allergico e attacchi asmatici gravi (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

molto comune	$\geq 1/10$ ,
comune	$\geq 1/100, < 1/10$ ,
non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$ ,
raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ,
molto raro	$\leq 1/100.000$ ,
non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

La tabella seguente riassume le classi di eventi descritti.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto raro	Conta ematica alterata (leucopenia, neutropenia,

		trombocitopenia, anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità quali esantema allergico, febbre da farmaci, sindrome simil-lupoide, pancolite
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune Non comune Raro Molto raro	Cefalea Sonnolenza, tremore Capogiro Neuropatia periferica
<i>Patologie cardiache</i>	Non comune Molto raro	Tachicardia Pericardite, miocardite
<i>Patologie vascolari</i>	Comune Non comune	Ipertensione Ipotensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Molto raro	Reazioni polmonari allergiche e fibrotiche (comprese dispnea, tosse, broncospasmo, alveolite, eosinofilia polmonare, infiltrazione al polmone, polmonite, polmonite interstiziale)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune Non comune Raro Molto raro	Nausea, diarrea, distensione dell'addome Dolore addominale, diarrea ematica, crampi Flatulenza, Vomito Pancreatite, Pancreatite acuta
<i>Patologie epatobiliari</i>	Molto raro	Epatite, epatite colestatica Anomalie transitorie dei test di funzionalità epatica (aumento dei valori di transaminasi e colestasi) Colelitiasi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune Comune Raro Molto raro Non nota	Prurito Eruzione cutanea Fotosensibilità * Alopecia Angioedema, Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e Necrolisi Epidermica Tossica



		(TEN)
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto raro	Mialgia, artralgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto raro  Non nota	Compromissione della funzione renale compresa nefrite interstiziale acuta e cronica, sindrome nefrosica e insufficienza renale  Nefrolitiasi
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Molto raro	Oligospermia (reversibile)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune  Non comune  Molto raro	Astenia, Piressia  Affaticamento, edema della faccia  Iperpiressia

L'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità comporta l'immediata interruzione del trattamento.

(Vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5 per ulteriori informazioni).

#### \*Fotosensibilità

Le reazioni più severe sono osservate in pazienti con condizioni cutanee pre-esistenti, quali dermatite atopica ed eczema atopico.

Riassunto del profilo di sicurezza

In associazione al trattamento con mesalazina sono state riportate gravi reazioni avverse cutanee (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

I dati relativi a casi di sovradosaggio sono rari (ad es. suicidio premeditato con assunzione per via orale di una dose elevata di mesalazina) e non indicano tossicità renale o epatica. Non è noto un antidoto specifico e il trattamento è sintomatico e di supporto, incluso il monitoraggio della funzionalità renale.

Non sono ipotizzabili casi di sovradosaggio a seguito di somministrazioni rettali.

Per quanto riguarda le compresse e le capsule a rilascio modificato, ricorrere al lavaggio gastrico ed alla infusione venosa di soluzioni elettrolitiche.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

Categoria farmacoterapeutica: Acido aminosalicilico ed analoghi.

Codice ATC: A07E C02.

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

La mesalazina (acido 5-aminosalicilico o 5-ASA) è un farmaco di dimostrata utilità nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, essendo dotato di effetto antiinfiammatorio topico sui tratti della mucosa intestinale interessati dalle lesioni. La sua presenza nei lume intestinale a concentrazioni sufficienti è in grado di inibire efficacemente la biosintesi di derivati del metabolismo dell'acido arachidonico, quali la prostaglandina E2, il trombossano 132 e i leucotrieni, i cui livelli sono abnormemente alti in campioni biotipici prelevati dalla mucosa rettale di pazienti con colite ulcerosa in fase di riattivazione.

La mesalazina è la frazione attiva della salicilazosulfapiridina (SASP), farmaco già impiegato in queste forme cliniche.

ASACOL compresse gastroresistenti da 400 mg e ASACOL capsule a rilascio modificato da 400 mg, contengono mesalazina in una quantità equivalente a quella teoricamente disponibile dalla completa rottura del legame diazotato rispettivamente di 1 g di SASP. La cessione della mesalazina a livello dell'ileo terminale e del colon assicura un effetto antinfiammatorio lungo tutto tale tratto.

ASACOL sospensione rettale, schiuma rettale e supposte sono forme farmaceutiche che determinano un pronto ed efficiente effetto locale di tipo antinfiammatorio sulle lesioni ulcerative a carico dei tratti terminali dell'intestino.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le compresse gastroresistenti e le capsule a rilascio modificato, rilasciano la mesalazina nell'ileo terminale e nel colon, grazie alla particolare preparazione farmaceutica che ha la caratteristica di disgregare il proprio rivestimento a pH superiore a 7. Le indagini radiologiche dimostrano che le compresse gastroresistenti e le capsule a rilascio modificato, restano integre nello stomaco e nell'intestino tenue e si disgregano nell'ileo terminale e nel colon destro.

#### Assorbimento

L'assorbimento della mesalazina a livello del colon è modesto. La sostanza viene in gran parte eliminata con le feci ed i livelli plasmatici sono bassi. In seguito a somministrazione unica di ASACOL compresse gastroresistenti, in dose corrispondente a 2,4 g di mesalazina, si ottiene un picco plasmatico di 1,3 µg/ml dopo 6 ore.

#### Distribuzione

La mesalazina ha un volume di distribuzione relativamente piccolo di circa 18 L, confermando che la penetrazione extravascolare di farmaco disponibile a livello sistemico è minima, dato che è in linea con l'assenza di qualsiasi effetto farmacologico secondario significativo. La mesalazina si lega per il 43% alle proteine plasmatiche quando le concentrazioni plasmatiche in vitro sono pari a 2.5 µg/ml.

#### Biotrasformazione

La quota assorbita è rapidamente acetilata ad opera della mucosa intestinale e del fegato ad acido acetil-5-aminosalicilico, si lega per la maggior parte alle proteine plasmatiche e viene eliminata nelle urine.

#### Eliminazione

La mesalazina viene eliminata principalmente per via renale nelle urine. La clearance renale dell'acido acetil-5-aminosalicilico è di 201 ml/min. Circa il 20% della dose di 1,6 g si ritrova nelle urine delle 24 ore, quasi completamente in forma acetilata.

Le sospensioni rettali, le schiume rettali e le supposte di ASACOL rilasciano la mesalazina nella parte terminale dell'intestino. Presentano un assorbimento sistemico molto scarso, pari a circa il 10% della dose somministrata nei soggetti con forme infiammatorie intestinali in fase attiva.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati pre-clinici, basati su studi convenzionali di tollerabilità, tossicità di dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenetico, tossicità riproduttiva, non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **COMPRESSE GASTRORESISTENTI**

Mannitolo, Povidone K30, Povidone K90, Sodio amido-glicolato Tipo A, magnesio stearato, Talco, Silice colloidale anidra, Copolimero tipo B dell'acido metacrilico, Trietilcitrate, Ferro ossido rosso (E 172), Ferro ossido giallo (E 172), Macrogol 6000.

#### **CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO**

Idrossipropilcellulosa, Copolimero dell'acido metacrilico (acido metacrilico-metile metacrilato copolimero 1:2), Trietilcitrate, Talco, Silice colloidale anidra, Gelatina, Ferro ossido rosso (E 172), Ferro ossido giallo (E 172), Titanio diossido.

#### **SUPPOSTE**

Gliceridi semisintetici solidi (con lecitina vegetale).

#### **SOSPENSIONE RETTALE**

Silice colloidale, Povidone, Metilcellulosa, Sodio benzoato, Potassio metabisolfito, Acido fosforico, Acqua.

#### **GRANULATO PER SOSPENSIONE RETTALE**

Povidone, Metilcellulosa, Silice colloidale.

#### **SCHIUMA RETTALE (Confezione monodose)**

Gomma xantano, Polisorbato 20, Macrogol monostearato, Sodio edetato, Potassio metabisolfito, Sodio benzoato, Acqua depurata, Propano, Isobutano, n-Butano.

#### **SCHIUMA RETTALE (Confezione multidose)**

Glicole propilenico, Gliceridi caprilico/caprico ossietilenati, Polisorbato 20, Cera emulsionante, Acido citrico monoidrato, Sodio idrossido, Ascorbile palmitato, Acido ascorbico, Metile paraidrossibenzoato, Propile paraidrossibenzoato, Acqua depurata, Isobutano, Propano, n-Butano.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni per compresse gastroresistenti a rilascio modificato; 2 anni per supposte, sospensione rettale, granulato per sospensione rettale, schiuma rettale; 3 anni per capsule a rilascio modificato, a confezionamento integro.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Per le compresse: non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

Per le supposte: conservare a temperatura non superiore a 30° C.

Per le capsule: prodotto sensibile alla luce: conservare all'interno della confezione originale.

Non usare il prodotto se la confezione presenta segni visibili di deterioramento. Non usare oltre la data di scadenza indicata sulla confezione.

### **6.5 Natura e contenuto dei contenitori**

#### **COMPRESSE GASTRORESISTENTI**

Blister di accoppiato PVC/alluminio inseriti in astuccio di cartoncino assieme al foglio illustrativo.

30 compresse gastroresistenti da 400 mg

60 compresse gastroresistenti da 400 mg

24 compresse gastroresistenti da 800 mg

60 compresse gastroresistenti da 800 mg

96 compresse gastroresistenti da 800 mg

### **CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO**

Blister di accoppiato PVC/PVDC/alluminio, inseriti in astuccio di cartoncino, assieme al foglio illustrativo.

50 capsule a rilascio modificato da 400 mg

### **SUPPOSTE**

Striscia di valve con alveoli preformati di materiale plastico (PVC/PE) rigido, sigillate mediante termosaldatura, ed inserite in astuccio di cartoncino assieme al foglio illustrativo.

10 supposte da 500 mg

20 supposte da 500 mg

28 supposte da 1 g

### **SOSPENSIONE RETTALE**

Flaconi di politene morbido, inseriti in un astuccio di cartoncino assieme alle cannule rettali, in politene rigido, ed al foglio illustrativo.

Sospensione rettale 2 g/50 ml - 7 contenitori monodose 50 ml

Sospensione rettale 4 g/100 ml - 7 contenitori monodose 100 ml

Sospensione rettale 4 g/50 ml - 7 contenitori monodose 50 ml

### **GRANULATO PER SOSPENSIONE RETTALE**

Bustine termosaldate di materiale accoppiato (carta - alluminio - politene) inserite in un astuccio di cartoncino assieme al foglio illustrativo.

Granulato per sospensione rettale 2 g - 10 bustine

### **SCHIUMA RETTALE (confezioni monodose)**

Bombolette monodose in alluminio con valvole erogatrici ed annesse cannule rettali, in politene rigido, inserite in un astuccio di cartoncino assieme al foglio illustrativo.

Schiuma rettale da 2 g - 7 contenitori monodose

Schiuma rettale da 4 g - 7 contenitori monodose

### **SCHIUMA RETTALE (confezione multidose)**

Bombola multidose in alluminio con valvola erogatrice ed annesse cannule rettali, in politene rigido, inserite in un astuccio di cartoncino assieme al foglio illustrativo.

Schiuma rettale da 1 g - 1 contenitore da 14 dosi

Schiuma rettale da 1 g - 2 contenitore da 14 dosi

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare AIC:

GIULIANI S.p.A.

Via Palagi 2, 20129 Milano

Tel: 0220541

Fax:022054209

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

30 compresse gastroresistenti da 400 mg

A.I.C. 026416014\*

60 compresse gastroresistenti da 400 mg

A.I.C. 026416329

24 compresse gastroresistenti da 800 mg

A.I.C. 026416242\*

60 compresse gastroresistenti da 800 mg

A.I.C. 026416317

96 compresse gastroresistenti da 800 mg	A.I.C. 026416293*
50 capsule a rilascio modificato da 400 mg	A.I.C. 026416255
10 supposte da 500 mg	A.I.C. 026416127*
20 supposte da 500 mg	A.I.C. 026416139
28 supposte da 1 g	A.I.C. 026416305
Sospensione rettale 2 g/50 ml - 7 contenitori monodose 50 ml	A.I.C. 026416141
Sospensione rettale 4 g/100 ml - 7 contenitori monodose 100 ml	A.I.C. 026416154
Sospensione rettale 4 g/50 ml - 7 contenitori monodose 50 ml	A.I.C. 026416166*
Granulato per sospensione rettale 2 g - 10 bustine	A.I.C. 026416091*
Schiuma rettale da 2 g - 7 contenitori monodose	A.I.C. 026416216
Schiuma rettale da 4 g - 7 contenitori monodose	A.I.C. 026416230
Schiuma rettale da 1 g - 1 contenitore da 14 dosi	A.I.C. 026416267*
Schiuma rettale da 1 g - 2 contenitori da 14 dosi	A.I.C. 026416279*

*\*Confezioni non in commercio*

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 30 Luglio 1987.

Data del rinnovo più recente: novembre 2009

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**