

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PENTACOL 400 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato
PENTACOL 800 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato
PENTACOL 1200 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato
PENTACOL 500 mg gel rettale
PENTACOL 1,5 g granulato per sospensione rettale
PENTACOL 2 g schiuma rettale
PENTACOL 4 g schiuma rettale
PENTACOL 4 g/100 ml sospensione rettale
PENTACOL 500 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PENTACOL 400 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato - 60 compresse

Ogni compressa contiene 400 mg di mesalazina (acido-5-aminosalicilico).

PENTACOL 800 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato - 30, 60 e 90 compresse

Ogni compressa contiene 800 mg di mesalazina (acido-5-aminosalicilico).

PENTACOL 1200 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato - 60 e 120 compresse

Ogni compressa contiene 1200 mg di mesalazina (acido-5-aminosalicilico).

PENTACOL 500 mg gel rettale - 10 e 20 tubi monodose da 5 g

Ogni tubo da 5 g contiene 500 mg di mesalazina (acido-5-aminosalicilico).

PENTACOL 1,5 g granulato per sospensione rettale - 20 bustine

Ogni bustina contiene 1,5 g di mesalazina (acido-5-aminosalicilico).

PENTACOL 2 g schiuma rettale - 1 contenitore sotto pressione da 14 g + 7 cannule

Ogni contenitore multidose eroga 14 semidosi, ciascuna corrispondente a 1 g di mesalazina.

Ogni dose singola contiene 2 g di mesalazina (acido-5-aminosalicilico).

PENTACOL 4 g schiuma rettale - 1 contenitore sotto pressione da 28 g + 7 cannule

Ogni contenitore multidose eroga 14 semidosi, ciascuna corrispondente a 2 g di mesalazina.

Ogni singola dose contiene 4 g di mesalazina (acido-5-aminosalicilico).

PENTACOL 4 g/100 ml Sospensione rettale - 7 contenitori monodose con cannula

Ogni contenitore monodose contiene 4 g di mesalazina (acido-5-aminosalicilico).

PENTACOL 500 mg supposte - 20 supposte

Ogni supposta contiene 500 mg di mesalazina (acido-5-aminosalicilico).

Eccipienti con effetti noti:

PENTACOL compresse contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per compressa.

PENTACOL gel rettale contiene 6 mg di E218 metilidrossi benzoato e 2 mg di E216 propilidrossi benzoato per dose.

PENTACOL 4g schiuma rettale contiene 7 mg di E218 metilidrossi benzoato, 1 mg di E216 propilidrossi benzoato e 2,889 g di glicole propilenico per dose.

PENTACOL 2g schiuma rettale contiene 9 mg di E218 metilidrossi benzoato, 1 mg di E216 propilidrossi benzoato e 3,853 g di glicole propilenico per dose.

PENTACOL sospensione rettale contiene 130 mg di E218 metilidrossi benzoato per contenitore monodose.

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

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Compresse gastroresistenti a rilascio modificato:

compresse da 400 mg e 800 mg, compresse rotonde biconvesse di colore rosso mattone;

compresse da 1200 mg, compresse oblunghe di colore rosso mattone;

Gel rettale: gel mucillagginoso opaco

Granulato per sospensione rettale: granulato di colore bianco paglierino

Schiuma rettale da 2 g e 4 g: schiuma soffice di colore bianco crema

Sospensione rettale: sospensione opalescente

Supposte: supposte a forma di torpedine

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

PENTACOL 400 mg e 800 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato: colite ulcerosa, morbo di Crohn, Malattia infiammatoria cronica intestinale non classificabile (IBDU).

PENTACOL 1200 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato: colite ulcerosa.

PENTACOL gel rettale: proctiti ulcerose, morbo di Crohn, flogosi idiopatiche intestinali acute e croniche a localizzazione anorettale e perianale.

PENTACOL granulato per sospensione rettale: colite ulcerosa, flogosi idiopatiche intestinali acute e croniche a localizzazione rettosigmoidea.

PENTACOL schiuma rettale: colite ulcerosa, flogosi idiopatiche intestinali acute e croniche a localizzazione rettosigmoidea, colon sinistro e porzione distale del trasverso.

PENTACOL sospensione rettale: colite ulcerosa a localizzazione retto-sigmoidea.

PENTACOL supposte: colite ulcerosa a localizzazione rettale.

PENTACOL è indicato sia nel trattamento delle fasi attive della malattia, sia nella prevenzione delle recidive. Nella fase attiva di grado severo è consigliabile l'associazione con trattamento cortisonico.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

2

PENTACOL compresse gastroresistenti a rilascio modificato

Posologia

Colite ulcerosa

Fase di mantenimento della remissione

Negli adulti la dose media è di 2,4 g/die (6 compresse da 400 mg, oppure 3 compresse da 800 mg, oppure 2 compresse da 1200 mg) suddivisa in due o tre somministrazioni al giorno.

Fase di Induzione della remissione della colite ulcerosa

Nelle forme acute di grado lieve della malattia, la dose giornaliera di partenza raccomandata è di 2,4 g (6 compresse da 400 mg, oppure 3 compresse da 800 mg, oppure 2 compresse da 1200 mg), suddivisa in due o tre somministrazioni al giorno; nelle forme acute moderate della malattia, si può aumentare la dose fino a 4,8 g al giorno, suddivisa in due o tre somministrazioni al giorno.

La durata del trattamento nelle fasi attive è di 4-6 settimane.

Morbo di Crohn e Malattia infiammatoria cronica intestinale non classificabile (IBDU).

Negli adulti la dose media è di 2 compresse da 400 mg, oppure di 1 compressa da 800 mg, tre volte al giorno. Nelle fasi acute si può aumentare la dose fino a 10 compresse da 400 mg o 5 compresse da 800 mg al giorno, secondo il parere del medico.

In caso di primo trattamento è opportuno raggiungere la posologia piena dopo qualche giorno di trattamento, incrementando gradualmente il dosaggio.

La durata del trattamento nelle fasi attive è di 4-6 settimane.

Nei trattamenti a lungo termine, per prevenire le recidive, il dosaggio quotidiano da osservare deve essere stabilito dal medico, secondo le condizioni del paziente e l'evoluzione della malattia.

Popolazione pediatrica

C'è solo limitata documentazione a favore di un effetto nei bambini (di età compresa tra 6 e 18 anni).

Bambini di età uguale o superiore ai 6 anni:

- Fasi acute: la posologia va determinata individualmente, cominciando con 30-50 mg/kg/die in dosi frazionate. Dose massima: 75 mg/kg/die in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 4,8 g/die (dose massima nell'adulto).
- Trattamento di mantenimento: la posologia va determinata individualmente, cominciando con 15-30 mg/kg/die in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 2 g/die (dose raccomandata nell'adulto).

È generalmente raccomandata la somministrazione della dose pari alla metà della dose degli adulti nei bambini con un peso corporeo fino a 40 kg e della dose pari alla normale dose degli adulti nei bambini sopra i 40 kg di peso.

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

Le compresse di Pentacol da 1200 mg non possono essere assunte da bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della potenziale difficoltà di deglutizione dovuta alla dimensione delle compresse.

Modo di somministrazione

Le compresse di PENTACOL vanno ingerite intere (non frazionate né masticate) con un sorso d'acqua e lontano dai pasti.

PENTACOL gel rettale

Posologia

PENTACOL gel, presentato in tubetti monodose da 5 g, dosati a 500 mg di mesalazina, consente di portare il farmaco immediatamente a contatto della mucosa interessata dal processo patologico, in particolare nei casi in cui sono coinvolti il canale anale, gli sfinteri e l'area perianale, non direttamente raggiungibili con le altre formulazioni di mesalazina disponibili (supposte e clisteri). Nella fase attiva della malattia, la dose media giornaliera per adulti è di 1,5 g di mesalazina, pari a tre tubetti di Pentacol gel rettale, salvo diverso giudizio del medico.

La durata del trattamento, nella fase attiva, è di 4-6 settimane. Durante la remissione, che richiede una cura di mantenimento di lunga durata per prevenire le recidive, la frequenza e il dosaggio di Pentacol gel saranno determinati dal medico.

Popolazione pediatrica

C'è poca esperienza e solo documentazione limitata a favore di un effetto nei bambini. Per bambini sopra i due anni d'età, dosi proporzionalmente ridotte, secondo prescrizione medica.

Modo di somministrazione

Il prodotto va applicato con alvo libero da feci.

1. Introdurre nell'ano la cannula (già innestata sul tubetto) per tutta la sua lunghezza.
1. Schiacciare con due dita (pollice e indice) il tubetto flessibile, finché non risulti completamente appiattito.
1. Spalmare intorno all'area perianale l'eventuale eccedenza di gel fuoriuscita dall'ano.
2. Gettare il tubetto vuoto nel contenitore dei rifiuti.

PENTACOL granulato per sospensione rettale

Posologia

Schema medio di posologia per adulti nella fase attiva, salvo diverso parere medico: un clistere da 1,5 g (una busta) di mesalazina due volte al giorno, mattina e sera, oppure un clistere da 3 g (due buste) di mesalazina al giorno, la sera prima di coricarsi.

La durata del trattamento nelle fasi attive è di 4-6 settimane. Durante la remissione della malattia, che richiede una cura di mantenimento di lunga durata per prevenire le recidive, la frequenza e il dosaggio di PENTACOL, granulato per sospensione rettale, saranno determinati dal medico.

Popolazione pediatrica

4

C'è poca esperienza e solo documentazione limitata a favore di un effetto nei bambini. Per i bambini al di sopra dei due anni d'età, dosi proporzionalmente ridotte, a giudizio del medico.

Modi di somministrazione

Per la preparazione del clistere, introdurre nel flacone graduato annesso alla confezione la dose di mesalazina prescritta, 1,5 g oppure 3 g (il contenuto di una oppure due buste di granulato) e portare a volume di 100 ml con acqua del rubinetto tiepida o fredda.

Avvitare quindi la cannula rettale al flacone e agitare per circa un minuto, per ottenere una sospensione omogenea. Il clistere è così pronto per essere somministrato. Il clistere va praticato con l'intestino libero da feci. Per ottenere un migliore risultato terapeutico è consigliabile che il paziente rimanga sdraiato per almeno 30 minuti, ruotando il corpo sul fianco destro e sinistro al fine di favorire il contatto del medicamento su una più estesa superficie della mucosa intestinale. In ogni caso il clistere dovrà essere trattenuto per il maggior tempo possibile. Nei pazienti che trovassero difficoltà a trattenere i clisteri da 100 ml, si consiglia di iniziare il trattamento con un volume minore, per esempio 50 ml, seguendo la graduazione incisa sul flacone.

PENTACOL schiuma rettale

Posologia

Posologia media nella fase attiva, salvo diversa prescrizione del medico:

Adulti: 2 g di mesalazina, una o due volte al giorno oppure 4 g di mesalazina, la sera prima di coricarsi.

La durata del trattamento nelle fasi attive è di 4-6 settimane. Durante la remissione della malattia, che richiede una cura di mantenimento di lunga durata per prevenire le recidive, la frequenza e il dosaggio di PENTACOL schiuma rettale, saranno determinati dal medico.

Popolazione pediatrica

Bambini sopra i due anni d'età: dosi proporzionalmente ridotte, a giudizio del medico. C'è poca esperienza e solo documentazione limitata a favore di un effetto nei bambini.

Modo di somministrazione

PENTACOL schiuma rettale va somministrato con alvo libero da feci. L'effetto terapeutico del clistere di schiuma viene notevolmente migliorato se il paziente, dopo l'applicazione, si sdraia per almeno 30 minuti, girandosi lentamente a destra e a sinistra, per favorire il contatto del farmaco su una più estesa superficie della mucosa colica. Il clistere di schiuma deve essere trattenuto il più a lungo possibile, anche tutta la notte o tutto il tempo intercorrente tra un clistere e l'altro. L'erogazione dell'intera dose (2 o 4 g di mesalazina in 130 ml di schiuma) si ottiene premendo a fondo il cappuccio del contenitore monodose sotto pressione e rilasciandolo subito dopo, per due volte consecutive, secondo

le istruzioni annesse alla confezione. Premendo e rilasciando il cappuccio una sola volta si ottiene mezza dose esattamente premisurata in 65 ml di schiuma. Con PENTACOL schiuma rettale si possono quindi erogare due semidosi (anche ad intervalli di tempo), utilizzabili nel caso il medico ritenesse più opportuno impiegare dosaggi ridotti e più frazionati.

PENTACOL sospensione rettale

Posologia

Adulti: 1 clisma da 4 g, 1 volta al giorno, preferibilmente la sera prima di coricarsi.

Non superare le dosi consigliate. Per evitare ricadute, è raccomandabile adottare un trattamento di lunga durata, riducendo gradualmente la posologia adottata nella fase attiva della malattia.

Popolazione pediatrica

Bambini: dosi proporzionalmente ridotte a giudizio del medico. C'è poca esperienza e solo documentazione limitata a favore di un effetto nei bambini.

Modo di somministrazione

1. Agitare bene prima dell'uso per ottenere una sospensione omogenea.
2. Togliere il copricannula.
3. Per l'applicazione sdraiarsi sul lato sinistro mantenendo diritta la gamba sinistra e piegando la gamba destra.
4. Inserire nell'orifizio anale la cannula rettale applicata al flacone.
5. Comprimere il flacone con pressione graduale e costante sino a completo svuotamento del flacone.
6. Dopo l'introduzione del preparato rimanere coricati nella posizione sopra indicata per circa 30 minuti.
7. Una migliore efficacia del prodotto si ottiene lasciandolo in sede per tutta la notte.

PENTACOL supposte

Posologia

Adulti: in media 3 supposte al giorno, divise in 2-3 somministrazioni nella fase attiva; 1-2 supposte al giorno per la prevenzione delle recidive.

Non superare le dosi consigliate. Per evitare ricadute, è raccomandabile adottare un trattamento di lunga durata, riducendo gradualmente la posologia adottata nella fase attiva della malattia.

Popolazione pediatrica

Bambini: dosi proporzionalmente ridotte a giudizio del medico. C'è poca esperienza e solo documentazione limitata a favore di un effetto nei bambini.

Modo di somministrazione

Per ottenere un migliore effetto terapeutico è importante che la supposta sia introdotta dopo avere evacuato e venga trattenuta per almeno 30 minuti, o meglio, per più lunghi periodi (ad esempio, per tutta la notte).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione renale grave (velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73m²) e/o compromissione epatica grave.

Ulcera peptica in fase attiva.

Nefropatie gravi.

Bambini al di sotto dei due anni d'età.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Con PENTACOL compresse, 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.

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.

Particolare cautela va osservata in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3) e in soggetti in trattamento con ipoglicemizzanti orali, diuretici, cumarinici e corticosteroidi.

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

PENTACOL non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3). 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 nefrolitiasi con l'uso di mesalazina, compresi calcoli con un contenuto di mesalazina del 100 %. Si raccomanda di garantire un'adeguata assunzione di liquidi durante il trattamento. Si raccomanda una valutazione della funzione renale per tutti i pazienti prima di iniziare la terapia, e almeno due volte all'anno in corso di trattamento.

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

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

Pazienti con precedenti di 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 PENTACOL. La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui PENTACOL causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, diarrea con sangue, febbre, cefalea grave e rash.

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.

Reazioni avverse cutanee gravi

In associazione al trattamento con mesalazina sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), incluse la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), 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.

La mesalazina può causare una colorazione rosso-marrone delle urine dopo il contatto con candeggina a base di ipoclorito di sodio (es. in sanitari igienizzati con alcune candeggine contenenti ipoclorito di sodio).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Evitare la somministrazione contemporanea di PENTACOL compresse gastroresistenti a rilascio modificato e di lattulosio o altri farmaci che, abbassando il pH del colon, possono ostacolare il rilascio del principio attivo contenuto nelle compresse. Nei casi di colite severa, in cui se ne ravvisi l'opportunità, un trattamento con corticosteroidi può essere vantaggiosamente associato a Pentacol per via topica.

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.

Può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree. Non si possono escludere interazioni con cumarinici, metotressato, probenecid, sulfipirazone, spironolattone, furosemide e rifampicina. La co-somministrazione con anticoagulanti cumarinici quale ad esempio warfarin, può determinare una

diminuzione della attività anticoagulante. Il tempo di protrombina deve essere monitorato attentamente, se tale associazione non può essere evitata.

Si raccomanda cautela all'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.

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 dato epidemiologico rilevante risulta disponibile.

In un singolo caso, in seguito a somministrazione a lungo termine di dosi elevate di mesalazina (2-4g, 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.

PENTACOL 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.

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, PENTACOL deve essere utilizzato durante l'allattamento solo in caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi. Se il neonato manifesta diarrea l'allattamento deve essere sospeso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

PENTACOL non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per i sistemi e organi secondo MedDRA	Effetto indesiderato
--	-----------------------------

<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	Cefalea
Non comune	Sonnolenza, tremore
Raro	Capogiro
Molto raro	Neuropatia periferica
<i>Patologie cardiache</i>	
Non comune	Tachicardia
Molto raro	Pericardite, miocardite
<i>Patologie vascolari</i>	
Comune	Ipertensione
Non comune	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)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	Nausea, diarrea, distensione dell'addome
Non comune	Dolore addominale
Raro	Flatulenza, vomito
Molto raro	Pancreatite, Pancreatite acuta
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Molto raro	Epatite, epatite colestatica, Anomalie transitorie del test di funzionalità epatica (aumento dei valori di transaminasi e colestasi) Colelitiasi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comune	Prurito
Comune	Eruzione cutanea
Raro	Fotosensibilità*
Molto raro	Alopecia
Non nota	Angioedema
Non nota	Reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) 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	Compromissione della funzione renale

	compresa nefrite interstiziale acuta e cronica e insufficienza renale
Non nota	Nefrolitiasi (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni)
<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	Astenia, piressia
Non comune	Affaticamento, edema della faccia

*Fotosensibilità

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

In associazione al trattamento con mesalazina sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), che includono la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4).

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un 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 somministrazione rettale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antinfiammatori intestinali, codice ATC: A07EC02. L'utilità terapeutica della mesalazina (acido 5-aminosalicilico o 5-ASA) nel trattamento delle malattie infiammatorie idiopatiche intestinali, acute e croniche (coliti e proctiti ulcerose, morbo di Crohn) può ormai considerarsi un'acquisizione di grande rilevanza clinica. In queste patologie la mesalazina svolge un'efficace azione antinfiammatoria esclusivamente topica, mentre risulta inattiva e potenzialmente nefrotossica per via sistemica. La mesalazina è il metabolita attivo della salazosulfapiridina (SASP), un azocomposto da decenni impiegato nelle malattie infiammatorie del colon. La salazosulfapiridina per via orale funge in pratica da carrier della mesalazina, che viene liberata nell'intestino per scissione dell'azocomposto ad opera dei batteri locali. La scissione libera però anche il componente sulfamidico della molecola, la sulfapiridina, inattiva nella

colite ulcerosa, oltre che responsabile di numerosi effetti collaterali indesiderati. Al fine di eliminare questi seri inconvenienti e poter utilizzare il principio attivo in dosaggi adeguati, si è reso necessario l'impiego della mesalazina come tale, in compresse gastroenteroprotette che riproducessero la funzione di carrier della salazosulfapiridina. Per esplicitare la sua attività locale, la mesalazina deve quindi pervenire direttamente a contatto della mucosa intestinale interessata dal processo patologico: ileo distale e colon, senza venire assorbita durante il transito nel tratto GI superiore. Per raggiungere questo scopo è stato necessario ricorrere a particolari tecniche di rivestimento protettivo, per consentire al farmaco un transito indenne attraverso stomaco e intestino tenue e la sua liberazione nell'ileo distale e nel colon, dove la sua azione topica deve essere esplicitata. La necessità del rivestimento gastroentero-protettivo s'impone solo quando la mesalazina deve essere assunta per via orale in compresse. Per le formulazioni destinate alla via rettale (clisteri di sospensione e di schiuma, supposte, gel anorettale) non occorre alcuna protezione. Le formulazioni di PENTACOL rispondono razionalmente al trattamento farmacologico della malattia infiammatoria intestinale, soprattutto in funzione della localizzazione e dello stadio del fenomeno morboso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per via orale, PENTACOL compresse gastroresistenti a rilascio modificato, a cessione pH dipendente, attraversa indenne la parte superiore dell'intestino e rilascia il principio attivo nei segmenti interessati dalla malattia, ileo distale e colon, in cui il pH è superiore a 6,5. Per via rettale PENTACOL è disponibile in cinque formulazioni (granulato per sospensione rettale, schiuma rettale, gel rettale, sospensione rettale, supposte), formulazioni che permettono di portare in modo ottimale il farmaco direttamente sulle mucose di una estesa parte del basso intestino, dall'orifizio anale alla porzione distale del colon trasverso. L'assorbimento per via rettale è minimo: dopo somministrazione di 4 g in sospensione acquosa mediante clisteri da 100 ml, si è riscontrato un livello serico massimo di 7 mcg/ml; nessun accumulo si è riscontrato nel plasma dopo somministrazioni giornaliere ripetute. L'escrezione urinaria, in forma prevalentemente acetilata, dà valori dose-dipendenti nell'ordine del 10%. Le compresse gastroresistenti a rilascio modificato, per il loro particolare rivestimento, si disgregano solo in un ambiente a pH > 6,5 nell'ileo e nel colon. L'assorbimento di 5-ASA è di modesta entità, con evidenza di livelli plasmatici medi di 1,3 mcg/ml dopo somministrazione di 6 compresse da 400 mg. La sostanza viene eliminata con le feci, mentre la quota assorbita passa nelle urine come N-acetil-derivato. L'acido acetil-5-aminosalicilico si lega alle proteine plasmatiche per circa l'80%, ha un'emivita di circa 6 ore e una clearance renale di 200-300 ml/min.

La formulazione in supposte consente di trattare le forme di proctiti e rettocoliti ulcerative localizzate negli ultimi segmenti di intestino.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

- topo	i.v.	> 3.000 mg/kg
	M	p.o. 1.234 mg/kg
	F	p.o. 1.342 mg/kg

- ratto	i.v.	> 2.000 mg/kg
	M	p.o. 2.678 mg/kg
	F	p.o. 4.089 mg/kg

Tossicità per somministrazione prolungata

Tossicità subacuta:

- ratto p.o. 35 giorni nessun effetto tossico fino a 500 mg/kg/die; comparsa di nefrotossicità alla dose di 1000/mg/kg/die

Tossicità cronica:

- ratto p.o. 180 giorni nessun effetto tossico fino a 500 mg/kg/die; comparsa di nefrotossicità alla dose di 1000/mg/kg/die

- cane p.o. 180 giorni nessun effetto tossico fino a 500 mg/kg/die

Teratogenesi - Effetti su riproduzione e fertilità - Tossicità peri e post natale

Non sono stati rilevati effetti tossici e teratogenetici anche alle dosi massime usate.

Mutagenesi - Carcinogenesi

Non sono stati rilevati effetti mutagenetici o carcinogenetici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Comprese gastroresistenti a rilascio modificato: cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, amido di mais, magnesio stearato, polivinilpirrolidone, mannitolo E421, copolimeri dell'acido metacrilico, talco, titanio biossido, ferro ossido rosso, trietilcitrato.

Granulato per sospensione rettale: cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, dimeticone.

Gel rettale: carbossipolimetilene, trietanolammina, E218 metilidrossi benzoato, E216 propilidrossi benzoato, glicerolo, acqua depurata.

Schiuma rettale: polisorbato 20, cera emulsionante, E218 metilidrossi benzoato, E216 propilidrossi benzoato, glicole propilenico, acqua depurata. Propellenti: isobutano, azoto.

Sospensione rettale: silice colloidale, gomma xantan, carbossimetilcellulosa sodica, E218 metilidrossi benzoato, sodio metabisolfito, acido fosforico concentrato, acqua depurata.

Supposte: gliceridi semisintetici solidi.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Comprese: 36 mesi

Tutte le altre formulazioni: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Evitare la diretta esposizione alla luce solare ed a fonti di calore.

Supposte e compresse: conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Gel rettale: conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse gastroresistenti a rilascio modificato

Scatola da 60 compresse da 400 mg di principio attivo, in blister PVC/alluminio

Scatola da 30 compresse da 800 mg di principio attivo, in blister PVC/alluminio

Scatola da 60 compresse da 800 mg di principio attivo, in blister PVC/alluminio

Scatola da 90 compresse da 800 mg di principio attivo, in blister PVC/alluminio

Scatola da 60 compresse da 1200 mg di principio attivo, in blister PVC/alluminio

Scatola da 120 compresse da 1200 mg di principio attivo, in blister

PVC/alluminio

Gel rettale

Scatola da 20 tubi di alluminio/resina epossidica da 5 g, dosati a 500 mg di mesalazina

Scatola da 10 tubi di alluminio/resina epossidica da 5 g, dosati a 500 mg di mesalazina

Granulato per sospensione rettale

Scatola da 20 bustine di granulato da 1,5 g di principio attivo, con annesso flacone graduato in plastica soffice per la preparazione e la somministrazione di clisteri e 20 cannule rettali monouso

Schiuma rettale

2 g schiuma rettale - 1 contenitore sotto pressione da 14 g + 7 cannule

Scatola da 1 contenitore sotto pressione da 14 g in alluminio/resina dotato di 7 cannule rettali, per 14 erogazioni (semidosi) da 1 g di mesalazina

4 g schiuma rettale - 1 contenitore sotto pressione da 28 g + 7 cannule

Scatola da 1 contenitore sotto pressione da 28 g in alluminio/resina dotato di 7 cannule rettali, per 14 erogazioni (semidosi) da 2 g di mesalazina

Sospensione rettale

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

Scatola da 7 flaconi da 100 ml, dosati a 4g di mesalazina, in polietilene con cannula rettale.

Supposte

Scatola da 20 supposte da 500 mg in blister di PVC/PE, sigillato mediante termosaldatura.

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

SOFAR S.p.A.
Via Firenze 40,
Trezzano Rosa (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1,5 g granulato per sospensione rettale - 20 bustine AIC 026925038

400 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato - 60 compresse AIC 026925040

800 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato - 30 compresse AIC 026925166

800 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato - 60 compresse AIC 026925053

800 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato - 90 compresse AIC 026925178

1200 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato - 60 compresse AIC 026925228

1200 mg compresse gastroresistenti a rilascio modificato - 120 compresse AIC 026925230

500 mg gel rettale - 20 tubi monodose da 5g AIC 026925065

500 mg gel rettale - 10 tubi monodose da 5g AIC 026925180

2 g schiuma rettale - 1 contenitore sotto pressione da 14 g + 7 cannule AIC 026925127

4 g schiuma rettale - 1 contenitore sotto pressione da 28 g + 7 cannule AIC 026925115

4 g/100 ml Sospensione rettale - 7 contenitori monodose con cannula AIC 026925141

500 mg supposte - 20 supposte AIC 026925154

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Maggio 1989

Data del rinnovo più recente: 30 Maggio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO