

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mesalazina Dorom 400 mg compresse gastroresistenti  
Mesalazina Dorom 800 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Mesalazina Dorom 400 mg compresse gastroresistenti*  
Principio attivo: mesalazina mg 400

*Mesalazina Dorom 800 mg compresse gastroresistenti*  
Principio attivo: mesalazina mg 800

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Colite ulcerosa e morbo di Crohn; trattamento delle fasi attive della malattia, prevenzione delle recidive. Nelle fasi attive 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, da modificare secondo la prescrizione del medico, è il seguente:

##### *Adulti:*

1 - 2 compresse da 400 mg, oppure 1 compressa da 800 mg, 3 volte al giorno. La posologia può essere aumentata sino a 10 compresse da 400 mg oppure 5 compresse da 800 mg, al giorno, in pazienti con forme gravi.

##### *Popolazione pediatrica*

Vi è solo documentazione limitata sull'effetto nei bambini (6 - 18 anni di età).

##### Bambini di età pari o superiore a 6 anni

- Malattia attiva: da determinare individualmente, iniziando con 30 - 50 mg/kg/die in dosi suddivise. Dose massima: 75 mg/kg/die in dosi suddivise. La dose totale non deve superare i 4 g/die (massima dose negli adulti).
- Trattamento di mantenimento: da determinare individualmente, iniziando con 15 - 30 mg/kg/die in dosi suddivise. La dose totale non deve superare i 2 g/die (dose raccomandata negli adulti).

È generalmente raccomandato che metà della dose degli adulti possa essere data a bambini di peso corporeo fino a 40 kg e la dose normale degli adulti a quelli con peso corporeo superiore a 40 Kg.

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

La durata del trattamento per le fasi attive è mediamente di 4-6 settimane e può variare, a giudizio del medico, secondo le condizioni del paziente in rapporto all'evoluzione clinica.

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

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

#### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ai salicilati.
- Non è altresì indicato in casi di preesistenti ulcere gastriche o duodenali o in casi di ulcera peptica in fase attiva.
- Grave compromissione della funzione renale o epatica.
- Nefropatia grave.
- Il prodotto non va somministrato a pazienti con diatesi emorragica.
- Evitare l'uso nei bambini di età inferiore ai sei anni.
- Evitare l'uso del prodotto durante le ultime settimane di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

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

Nelle fasi attive di grado severo, può essere consigliabile associare un trattamento cortisonico per via sistemica.

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

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.

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

Prima di iniziare il trattamento con Mesalazina Dorom, il paziente deve essere sottoposto alle indagini cliniche necessarie per precisare la diagnosi e le indicazioni terapeutiche.

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.

Nei pazienti con danno renale ed epatico e in soggetti sotto trattamento di ipoglicemizzanti orali, diuretici, cumarinici e corticosteroidi, il prodotto va usato con cautela. 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 rischio-beneficio ed esercitare cautela nel trattamento. Mesalazina Dorom non deve essere utilizzato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale.

Si raccomanda una scrupolosa valutazione della funzione renale per tutti i pazienti prima di iniziare la terapia, e periodicamente (almeno due volte all'anno) in corso di trattamento, specialmente nei pazienti con precedenti patologie renali.

Nel caso in cui la funzionalità renale peggiori nel corso del trattamento, deve essere presa in considerazione la tossicità renale indotta da mesalazina.

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.

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 (vedi anche sezioni 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.

I pazienti con malattia polmonare, in particolare con asma, devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con mesalazina.

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

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.

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 mesalazina.

La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui la mesalazina 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.

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose (per compressa da 400 mg o 800 mg), cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Non sono stati condotti studi specifici di interazione.

Evitare la somministrazione contemporanea di Mesalazina Dorom compresse gastroresistenti e di lattulosio o di altre preparazioni che, abbassando il pH del colon, possono ostacolare il rilascio del principio attivo contenuto nelle compresse gastroresistenti.

Può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante delle solfaniluree.

Non si possono escludere interazioni con cumarinici, metotressato, probenecid, sulfonpirazone, spironolattone, furosemide e rifampicina.

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

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 trattati contemporaneamente con azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina, occorre tener conto di un possibile aumento degli effetti mielosoppressivi dell'azatioprina, della 6-mercaptopurina o della tioguanina.

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.

Nei casi di colite severa, in cui si ravvisi l'opportunità, un trattamento sistemico con corticosteroidi può essere vantaggiosamente associato a mesalazina.

#### **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 sono 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.

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

Comunque l'uso dei preparati andrà evitato nelle ultime settimane di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

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

Mesalazina deve essere utilizzata durante la gravidanza solo nel caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi.

##### 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 la mesalazina deve essere utilizzata 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 (vedere paragrafo 4.3).

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

Mesalazina Dorom non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse sono classificate in accordo alle frequenze seguenti:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati rilevati negli studi di tollerabilità generale sono stati generalmente lievi e non hanno mostrato un aumento d'incidenza dipendente dalla dose.

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: reazione da ipersensibilità come dermatite allergica, piressia (da farmaci), Lupus eritematoso sistemico, sindrome simil-lupoide, colite.

Non noto: episodi di intolleranza intestinale acuta con dolore addominale, diarrea emorragica, crampi, cefalea, piressia ed eruzione cutanea (che richiede la sospensione del trattamento).

#### *Patologie cardiache*

Non comune: tachicardia.

Raro: miocardite, pericardite.

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Molto raro: conta ematica anormale (anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia).

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea\*\*.

Non comune: sonnolenza, tremore.

Raro: capogiro.

Molto raro: neuropatia periferica.

\*\*Questa ADR si è manifestata in alcuni pazienti che già in precedenza non tolleravano la salicilazosulfapiridina.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Raro: fotosensibilità\*

Comuni: eruzione cutanea ed altre reazioni non specifiche.

Non comuni: prurito.

Molto raro: alopecia.

Non nota: angioedema.

#### *Patologie epatobiliari*

Molto raro: prova di funzionalità epatica anormale (transaminasi aumentate, aumento dei parametri della colestasi), epatite, epatite colestatica, colelitiasi.

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: nausea\*\*, diarrea\*\*, distensione dell'addome.

Non comuni: dolore addominale superiore, diarrea emorragica, dolore addominale\*\*.

Raro: flatulenza, vomito.

Molto raro: pancreatite, pancreatite acuta.

\*\*Queste ADR si sono manifestate in alcuni pazienti che già in precedenza non tolleravano la salicilazosulfapiridina.

#### *Patologie renali e urinarie*

Molto raro: danno renale inclusi nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale.

Non nota: nefrolitiasi (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni).

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Molto raro: reazione allergica e fibrotica del polmone (inclusi dispnea, tosse, broncospasmo, alveolite, polmonite eosinofila, infiltrazione polmonare, polmonite e malattia polmonare interstiziale).

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto raro: mialgia, artralgia.

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Molto raro: oligospermia (reversibile).

#### *Patologie vascolari*

Comune: ipertensione.

Non comune: ipotensione.

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: astenia, piressia.

Non comune: stanchezza, edema della faccia.

Molto raro: iperpiressia.

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

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *\*Fotosensibilità*

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

Vedere anche sezioni 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e 4.5 interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni.

### 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**

Ricorrere al lavaggio gastrico ed alla infusione venosa di soluzioni elettrolitiche.

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.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antidiarroici, antinfiammatori ed antimicrobici intestinali; Codice ATC: A07EC02.

La mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) è un farmaco di dimostrata utilità nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, essendo dotato di un effetto antinfiammatorio topico sui tratti della mucosa intestinale interessati dalle lesioni. La sua presenza nel 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 B2 e i leucotrieni, i cui livelli sono abnormemente alti in campioni biotipici prelevati dalla mucosa rettale di pazienti con colite ulcerosa in fase di riacutizzazione. La mesalazina è la frazione attiva della salicilazosulfapiridina (SASP) farmaco finora largamente impiegato in queste forme cliniche. Ogni compressa da 400 mg di Mesalazina Dorom contiene mesalazina in quantità equivalente a quella teoricamente disponibile dalla completa rottura del legame diazotato di 1 g di salicilazosulfapiridina; la cessione della mesalazina a livello dell'ileo terminale e del colon assicura un effetto antiinfiammatorio lungo tutto tale tratto.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Mesalazina Dorom compresse gastroresistenti, dopo somministrazione orale, rilascia la mesalazina nell'ileo terminale e nel colon, grazie ad una 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 di Mesalazina Dorom conservano la forma integra 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 Mesalazina Dorom compresse gastroresistenti, in dose corrispondente a 2,4 g di mesalazina, si ottiene un picco plasmatico di 1,3 mg/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 acido acetil-5-aminosalicilico, si lega per la maggior parte alle proteine plasmatiche e viene eliminata nelle urine.

### Eliminazione

La clearance renale dell'acido acetil-5-aminosalicilico è di 201/ml/min. Circa il 20% di una dose di 1,6 g è ritrovato nelle urine delle 24 ore, quasi completamente in forma acetilata.

Mesalazina Dorom compresse gastroresistenti è un preparato che permette l'utilizzazione per via orale della mesalazina (acido-5-aminosalicilico, 5-ASA). La sua formulazione farmaceutica assicura la massima efficacia clinica poiché la mesalazina viene rilasciata solo a livello dell'ileo terminale e del colon. Mesalazina Dorom, nelle sue varie confezioni, si caratterizza anche per una tollerabilità locale e generale particolarmente elevata.

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

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

La DL<sub>50</sub> della mesalazina, dopo somministrazione orale nel ratto, è risultata essere di 4594 mg/kg. Nel cane, trattamenti cronici (1 anno) con compresse gastroresistenti a dosi fino a circa 200 mg/kg di mesalazina sono stati ben tollerati.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

*All'interno della compressa:* maltodestrina, povidone, sodio laurilsolfato, carbossimetilamido sodico (Tipo A), talco e magnesio stearato.

*Rivestimento della compressa:* poliacrilato dispersione 30 per cento, sodio idrossido, trietile citrato, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, titanio diossido, talco, macrogoli.

### **6.2. Incompatibilità**

Non si conoscono incompatibilità chimiche o chimico-fisiche.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister accoppiato PVC/alluminio.

- Confezione da 50 compresse gastroresistenti da 400 mg.
- Confezione da 60 compresse gastroresistenti da 400 mg.
- Confezione da 24 compresse gastroresistenti da 800 mg.
- Confezione da 60 compresse gastroresistenti da 800 mg.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mesalazina Dorom 400 mg compresse gastroresistenti, 50 compresse - A.I.C. n. 034462010

Mesalazina Dorom 400 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse - A.I.C. n. 034462061

Mesalazina Dorom 800 mg compresse gastroresistenti, 24 compresse - A.I.C. n. 034462022

Mesalazina Dorom 800 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse - A.I.C. n. 034462073

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

Data della prima autorizzazione: 6 maggio 2000

Data del rinnovo più recente: 6 maggio 2010

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