

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MESALAZINA EG STADA 500 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene:

Principio attivo: acido 5-aminosalicilico (mesalazina) 500 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio e sodio.

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.

Mesalazina EG STADA è indicato sia nel trattamento della fase attiva della malattia che nella prevenzione delle recidive.

Nella fase attiva di grado severo, può essere consigliabile l'associazione con trattamento cortisonico.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia va adattata al singolo paziente in base alla gravità della malattia.

Nella colite ulcerosa

Trattamento acuto: fino a 4 g di mesalazina una volta al giorno o suddivisi in 2-4 somministrazioni.

Trattamento di mantenimento: si consiglia di iniziare con 1500 mg di mesalazina al giorno, suddivisi in 3 somministrazioni.

Nel morbo di Crohn

Trattamento acuto: fino a 3-4 g di mesalazina al giorno, suddivisi in 2-3 somministrazioni.

Trattamento di mantenimento: si consiglia di iniziare con 3 g di mesalazina al giorno, suddivisi in 3 somministrazioni.

Popolazione pediatrica

C'è poca esperienza e limitata documentazione sugli effetti nei bambini (6-18 anni).

Bambini dai 6 anni di età

- Trattamento acuto: deve essere stabilito singolarmente, iniziando con 30-50 mg/kg/die in somministrazioni separate. Dose massima: 75 mg/kg/die in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 4 g/die (dose massima per l'adulto).
- Trattamento di mantenimento: deve essere stabilito singolarmente, iniziando con 15-30 mg/kg/die in somministrazioni separate. La dose totale non deve superare i 2 g/die (dose raccomandata per l'adulto).

Si raccomanda in generale di somministrare metà della dose per gli adulti a bambini con un peso corporeo fino a 40 kg e la normale dose per gli adulti a quelli con un peso corporeo superiore a 40 kg.

Modo di somministrazione

Mesalazina EG STADA compresse non deve essere masticato.

Le compresse possono essere prese durante o poco dopo il pasto. È possibile anche rompere le compresse o lasciarle disintegrare in un bicchiere o su un cucchiaino con acqua. Mesalazina EG STADA può essere preso con acqua o yogurt.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ulcera peptica in fase attiva.
Bambini di età inferiore ai 2 anni.
Ultime settimane di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
Grave compromissione della funzionalità renale o epatica.
Nefropatie gravi.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione della terapia con Mesalazina EG STADA che durante un trattamento di mantenimento inadeguato.
L'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità comporta l'immediata sospensione della terapia. Con Mesalazina EG STADA 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.

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

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

Mesalazina EG STADA non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità renale. La mesalazina induce nefrotossicità, per questo deve essere sospesa in pazienti che sviluppano disfunzioni renali durante il trattamento. Il suo impiego andrà evitato nei pazienti con conclamata insufficienza renale. 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. In caso di uso concomitante di altri agenti nefrotossici, come FANS e azatioprina, si deve aumentare la frequenza di monitoraggio della funzionalità 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.

Pazienti con malattie polmonari, in particolare asma, devono essere attentamente monitorati in corso di trattamento con Mesalazina EG STADA.

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 Mesalazina EG STADA. La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui Mesalazina EG STADA causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, febbre, diarrea con sangue, mal di testa grave e eruzione cutanea.

Sono state segnalate raramente reazioni di ipersensibilità cardiaca alla mesalazina (mio e pericardite). 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. Il trattamento concomitante con mesalazina può aumentare il rischio di discrasia ematica in pazienti in trattamento con azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento deve essere sospeso se si sospettano o si manifestano queste reazioni avverse.

Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con mesalazina sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (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.

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento glucosio- galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Evitare la somministrazione contemporanea di Mesalazina EG STADA compresse e di lattulosio o altri farmaci che, abbassando il pH del colon, possono ostacolare il rilascio del principio attivo contenuto nelle compresse.

La terapia concomitante di Mesalazina EG STADA e azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina ha mostrato in diversi studi una più alta frequenza di effetti mielosoppressori di azatioprina, o 6-mercaptopurina o tioguanina. Si consiglia un monitoraggio regolare dei globuli bianchi e il dosaggio delle tiopurine deve essere adattato di conseguenza.

Può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree. Non si possono escludere interazioni con cumarinici, metotressato, probenecid, sulfonpirazone, spironolattone, furosemide e rifampicina. 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.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Mesalazina EG STADA deve essere usato con cautela durante la gravidanza e l'allattamento e solo nel caso che i potenziali benefici superino, a giudizio del medico, i possibili rischi. La condizione di base in sé (malattia infiammatoria cronica intestinale/IBD) può aumentare i rischi sull'esito della gravidanza.

L'uso dei preparati andrà comunque evitato nelle ultime settimane di gravidanza.

Gravidanza

La mesalazina supera la barriera placentare e la sua concentrazione nel plasma del cordone ombelicale è inferiore a quella del plasma materno. Il metabolita acetilmesalazina è stato trovato in concentrazioni simili nel plasma del cordone ombelicale e materno.

Studi nell'animale con mesalazina orale non hanno indicato effetti negativi diretti o indiretti riguardo a gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale.

Non ci sono studi adeguati e controllati sull'uso di Mesalazina EG STADA nelle donne in gravidanza. Tuttavia, alcuni dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte al medicinale, indicano che non vi siano effetti avversi della mesalazina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato, sebbene è stato osservato un aumento del tasso di nati pretermine, di nati morti e di nati con basso peso alla nascita nelle donne trattate con mesalazina con malattia infiammatoria intestinale in fase attiva.

Disturbi ematici (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) sono stati riportati in neonati di madri trattate con Mesalazina EG STADA.

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.

Allattamento

L'acido N-acetil-5-aminosalicilico e, in grado minore, mesalazina sono escreti nel latte materno. La concentrazione di mesalazina nel latte materno è inferiore a quella del sangue materno mentre il metabolita, acetilmesalazina, è in concentrazioni simili o maggiori. Vi è un'esperienza limitata dell'uso orale di mesalazina in donne che allattano. Non sono stati condotti studi controllati con Mesalazina EG STADA durante l'allattamento al seno. Non possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea nei neonati. Se il neonato manifesta diarrea, l'allattamento al seno deve essere sospeso.

Fertilità

Studi nell'animale sulla mesalazina non hanno mostrato effetti sulla fertilità maschile e femminile.

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

Mesalazina EG STADA non altera la capacità di guidare veicoli e/o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

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

Gli effetti indesiderati osservati più di frequente negli studi clinici sono stati: diarrea, nausea, dolore addominale, mal di testa, vomito ed eruzioni cutanee.

Occasionalmente possono verificarsi reazioni di ipersensibilità e febbre.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza MedDRA. Le frequenze sono definite come: 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 ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza degli eventi avversi sulla base degli studi clinici e dell'esperienza postmarketing.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia, anemia aplastica, agranulocitosi, neutropenia, leucopenia (inclusa granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia e eosinofilia (come parte di una reazione allergica)	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità come esantema allergico, reazione anafilattica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme, febbre da farmaco, sindrome simil-lupoide, pancolite	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Sonnolenza, tremore	Capogiri	Neuropatia periferica	
Patologie cardiache		Tachicardia	Mio-* e pericarditi*		
Patologie vascolari	Iperensione	Ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Alveoliti allergiche, reazioni allergiche e fibrotiche polmonari (inclusa dispnea,	

				tosse, broncospasmo), polmonite eosinofila, malattie polmonari interstiziali, infiltrazioni polmonari, polmoniti	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale, nausea, vomito, flatulenza, distensione dell'addome		Aumento dell'amilasi, pancreatite* acuta	Pancreatite	
Patologie epatobiliari				Aumento degli enzimi epatici, degli indici colestatici e della bilirubina, epatotossicità (incluse epatiti*, epatite colestatica, cirrosi, insufficienza epatica), colelitiasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzioni cutanee (inclusa orticaria, eritema)	Prurito	Fotosensibilità**	Alopecia reversibile, Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)	Angioedema,, necrosi epidermica tossica (TEN)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Mialgia, artralgia	
Patologie renali e urinarie				Funzionalità renale compromessa (inclusa nefrite interstiziale* acuta e cronica, sindrome nefrotica, insufficienza renale), scolorimento delle urine	<u>Nefrolitiasi***</u>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Oligospermia (reversibile)	
Patologie sistemiche e condizioni relative	Astenia, piressia	Affaticamento, edema della faccia			

alla sede di somministrazione					
--------------------------------------	--	--	--	--	--

(*) Il meccanismo con cui la mesalazina induce mio- e pericarditi, pancreatite, nefriti ed epatiti è sconosciuto, ma probabilmente è di natura allergica.

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

(***) Vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni

È importante notare che molti degli effetti indesiderati possono anche essere attribuiti alla stessa IBD.

Esistono inoltre segnalazioni di pleuropericardite.

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

Esperienza nell'uomo:

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.

Esperienza nell'animale:

Dosi orali fino a 5 g/kg nel maiale o dosi intravenose di mesalazina fino a 920 mg/kg nel ratto non si sono mostrate letali.

Trattamento del sovradosaggio nell'uomo:

Trattamento sintomatico e di supporto in ambiente ospedaliero. Ricorrere al lavaggio gastrico e all'infusione venosa di soluzioni elettrolitiche; attento monitoraggio della funzionalità renale.

Non è noto un antidoto specifico.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori intestinali, acido amino salicilico ed analoghi. Codice ATC: A07EC02.

Meccanismo d'azione

È stato accertato che la mesalazina è il principio attivo della sulfasalazina, che viene usata per il trattamento della colite ulcerosa, del morbo di Crohn e della proctite.

Da studi clinici si evince che il valore terapeutico della mesalazina, dopo somministrazione orale o rettale, sembra dovuto ad un effetto locale sulla mucosa intestinale infiammata piuttosto che sistemico.

I pazienti affetti da IBD presentano: aumento della migrazione leucocitaria, anormale produzione di citochine, aumento della produzione dei metaboliti dell'acido arachidonico, in particolare leucotriene B₄, e aumento della formazione di radicali liberi nella mucosa intestinale infiammata. Il meccanismo d'azione della mesalazina non è pienamente conosciuto, ma è stato osservato che la mesalazina può inibire l'attivazione del fattore nucleare Kappa B (NF-κB) e conseguentemente la produzione di citochine pro-infiammatorie. Inoltre è stata acquisita evidenza che il meccanismo d'azione della mesalazina possa essere mediato dall'attivazione dei recettori PPAR-γ (forma γ dei recettori attivanti la proliferazione dei perossisomi).

La mesalazina ha, sia *in-vitro* che *in-vivo*, un effetto farmacologico che inibisce la chemiotassi leucocitaria, diminuisce la produzione di citochine e leucotrieni e neutralizza i radicali liberi. Al momento è sconosciuto quale di questi meccanismi gioca un ruolo predominante nell'efficacia clinica della mesalazina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Disponibilità locale:

L'attività terapeutica della mesalazina dipende molto probabilmente dal contatto locale del farmaco con l'area di mucosa intestinale malata.

Mesalazina EG STADA compresse gastroresistenti è formato da microgranuli di mesalazina rivestiti da etilcellulosa. In seguito alla somministrazione, le compresse si disintegrano in microgranuli e arrivano nel duodeno entro un'ora dalla somministrazione, indipendentemente dall'assunzione concomitante di cibo. La mesalazina è rilasciata in modo continuo dai microgranuli per tutto il tratto gastrointestinale alle diverse condizioni di pH enterale.

Assorbimento

Sulla base dei dati ottenuti da urine di volontari sani, è stato osservato che la biodisponibilità di Mesalazina EG STADA, dopo somministrazione orale, è circa il 30% della dose assunta.

La concentrazione plasmatica massima è ottenuta dopo 1-6 ore.

In uno studio clinico effettuato su 30 volontari sani, è stato dimostrato che una mono-somministrazione giornaliera di mesalazina (1 × 4 g / die) e una somministrazione di mesalazina due volte al giorno (2 × 2 g / die) si traduce in una esposizione sistemica (AUC) paragonabile nelle 24 ore e si osserva un rilascio continuo di mesalazina durante il periodo di trattamento. Lo steady-state dopo somministrazione orale, si raggiunge in un periodo di trattamento di 5 giorni.

	Dose singola		Steady state	
	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)
Mesalazina				
2 g BID	5103.51	36,456	6803.70	57,519
4 g OD	8561.36	35,657	9742.51	50,742

Peso molecolare della mesalazina: 153,13 g/mol; Ac-mesalazina: 195,17 g/mol

Dopo somministrazione orale, il transito e il rilascio di mesalazina sono indipendenti dall'assunzione concomitante di cibo, mentre l'esposizione sistemica può essere aumentata.

Distribuzione

La mesalazina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 50%, l'acetil-mesalazina per circa l'80%.

Biotrasformazione

La mesalazina è metabolizzata sia per via pre-sistemica dalla mucosa intestinale, sia per via sistemica nel fegato in N-acetil-mesalazina (acetilmesalazina) principalmente dalla N-acetiltransferasi (NAT-1). Una parte di acetilazione avviene anche ad opera della flora batterica del colon. L'acetilazione sembra essere indipendente dal fenotipo acetilatore del paziente.

Il rapporto metabolico di acetil-mesalazina e mesalazina nel plasma dopo somministrazione orale va da 3,5 a 1,3 dopo dosi giornaliere rispettivamente di 500 mg x 3 e 2 g x 3, che implica una acetilazione dose-dipendente che può essere soggetta a saturazione.

Eliminazione

A causa del rilascio continuo di mesalazina da Mesalazina EG STADA in tutto il tratto gastrointestinale, l'emivita di eliminazione non può essere determinata dopo somministrazione orale. Tuttavia, una volta che la formulazione non è più presente nel tratto gastrointestinale, l'eliminazione seguirà l'emivita plasmatica che è di circa 40 minuti per la mesalazina non rivestita somministrata per via orale o endovenosa e di circa 70 minuti per l'acetil-mesalazina.

Caratteristiche dei pazienti

Il rilascio di mesalazina a livello della mucosa intestinale dopo somministrazione orale è leggermente influenzato da cambiamenti fisiopatologici come diarrea e aumento dell'acidità intestinale, osservati durante la malattia infiammatoria intestinale attiva.

Un'escrezione urinaria del 20-25% della dose giornaliera è stata osservata nei pazienti con transito intestinale accelerato. Analogamente è stato riportato un corrispondente aumento dell'escrezione fecale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In tutte le specie testate è stato dimostrato un effetto tossico sul rene. In generale le dosi tossiche superano quelle usate nell'uomo di 5-10 volte.

Non è stata riportata tossicità significativa associata al tratto gastrointestinale, fegato o sistema ematopoietico in animali.

Test *in-vitro* e studi *in-vivo* non hanno mostrato effetti mutagenici e clastogenici.

Studi sulla potenziale cancerogenicità condotti nei topi e nei ratti non hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumori correlato alla sostanza.

Studi nell'animale con mesalazina orale non hanno indicato effetti nocivi diretti o indiretti relativamente a fertilità, gravidanza, sviluppo embriofetale, parto o sviluppo postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, carbossimetilamido sodico, talco, povidone, copolimero tipo B dell'acido metacrilico, titanio diossido, citrato di trietile, polisorbato 80, ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni in confezionamento integro correttamente conservato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse gastroresistenti Mesalazina EG STADA sono contenute in un blister opaco in PVC/Alluminio. Confezione da 50 compresse

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A. – Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

500 mg compresse gastroresistenti – 50 compresse

A.I.C. n. 035358011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

11. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MESALAZINA EG STADA 10% gel rettale

12. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un contenitore monodose contiene:

Principio attivo: acido 5-aminosalicilico (mesalazina) 500 mg

Eccipienti con effetti noti: metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

13. FORMA FARMACEUTICA

Gel rettale.

14. INFORMAZIONI CLINICHE

4.10. Indicazioni terapeutiche

Proctiti ulcerose, morbo di Crohn, flogosi idiopatiche intestinali acute e croniche a localizzazione anorettale e perianale.

Mesalazina EG stada è indicato nel trattamento delle fasi attive della malattia e prevenzione delle recidive.

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

4.11. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nella fase attiva della malattia, la dose media giornaliera per adulti è di 1,5 grammi di mesalazina, pari a 3 contenitori monodose di gel, salvo diverso giudizio del medico.

Il prodotto va applicato con alvo libero da feci.

Popolazione pediatrica

C'è poca esperienza e limitata documentazione circa un effetto nei bambini.

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 ed il dosaggio saranno determinati dal medico.

4.12. Controindicazioni

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

Grave compromissione della funzionalità epatica o renale.

Nefropatie gravi.

Ulcera peptica in fase attiva.

Bambini di età inferiore ai due anni.

Ultime settimane di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.13. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione della terapia con Mesalazina EG stada sia durante un trattamento di mantenimento inadeguato.

Il prodotto, in via prudenziale, non deve essere utilizzato in caso di concomitante ulcera gastrica o duodenale ed in pazienti con diatesi emorragica.

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.

Mesalazina EG stada non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità renale. La mesalazina induce nefrotossicità, per questo deve essere sospesa in pazienti che sviluppano disfunzioni renali durante il trattamento. Il suo impiego andrà evitato nei pazienti con conclamata insufficienza renale. 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. L'uso concomitante di altri agenti nefrotossici, come FANS e azatioprina, aumenta la necessità di frequenti controlli della funzionalità 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.

Pazienti con malattie polmonari, in particolare asma, devono essere attentamente monitorati in corso di trattamento con Mesalazina EG stada.

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 Mesalazina EG stada. La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui Mesalazina EG stada causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, febbre, diarrea con sangue, mal di testa grave e eruzione cutanea.

Sono stati riportati rari casi di reazioni di ipersensibilità cardiaca (mio- e pericarditi) indotti da mesalazina.

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.

Il trattamento concomitante con mesalazina può aumentare il rischio di discrasia ematica in pazienti in trattamento con azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento deve essere sospeso se si sospettano o si manifestano queste reazioni avverse.

Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con mesalazina sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (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.

Mesalazina EG stada gel rettale contiene para-idrossi-benzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.14. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree. Non si possono escludere interazioni con i cumarinici, metotrexato, probenecid, sulfonpirazone, spironolattone, furosemide e rifampicina.

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.

La terapia concomitante di Mesalazina EG stada e azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina ha mostrato in diversi studi una più alta frequenza di effetti mielosoppressori di azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina. Si consiglia un monitoraggio regolare dei globuli bianchi e il dosaggio delle tiopurine deve essere adattato di conseguenza.

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.

4.15. Fertilità, gravidanza e allattamento

Mesalazina EG stada deve essere usato con cautela durante la gravidanza e l'allattamento e solo nel caso che i potenziali benefici superino, a giudizio del medico, i possibili rischi. La condizione di base in sé (malattia infiammatoria cronica intestinale/IBD) può aumentare i rischi sull'esito della gravidanza. L'uso dei preparati andrà comunque evitato nelle ultime settimane di gravidanza.

Gravidanza

La mesalazina supera la barriera placentare e la sua concentrazione nel plasma del cordone ombelicale è inferiore a quella del plasma materno.

Il metabolita acetilmesalazina è stato trovato in concentrazioni simili nel plasma del cordone ombelicale e materno. Studi nell'animale con mesalazina orale non hanno indicato effetti negativi diretti o indiretti riguardo a gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale.

Non ci sono studi adeguati e controllati sull'uso di Mesalazina EG stada nelle donne in gravidanza. Tuttavia, alcuni dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte al medicinale, indicano che non vi siano effetti avversi della mesalazina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato, sebbene è stato osservato un aumento del tasso di nati pretermine, di nati morti e di nati con basso peso alla nascita nelle donne trattate con mesalazina con malattia infiammatoria intestinale in fase attiva.

Disturbi ematici (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) sono stati riportati in neonati di madri trattate con Mesalazina EG stada.

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.

Allattamento

L'acido N-acetil-5-aminosalicilico e, in grado minore la mesalazina, sono escreti nel latte materno. Le concentrazioni di mesalazina nel latte materno sono più basse rispetto a quelle del sangue materno, mentre il metabolita acetil-mesalazina è in concentrazioni simili o maggiori. Vi è un'esperienza limitata dell'uso orale di mesalazina in donne che allattano. Non sono stati condotti studi controllati con Mesalazina EG stada durante l'allattamento al seno. Non possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea nei neonati. Se il neonato manifesta diarrea, l'allattamento al seno deve essere sospeso.

Fertilità

Studi nell'animale sulla mesalazina non hanno mostrato effetti sulla fertilità maschile e femminile.

4.16. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Mesalazina EG stada non altera la capacità di guidare veicoli e/o usare macchinari.

4.17. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

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

Gli effetti indesiderati osservati più di frequente negli studi clinici sono stati: diarrea, nausea, dolore addominale, mal di testa, vomito ed eruzioni cutanee.

Occasionalmente possono verificarsi reazioni di ipersensibilità e febbre.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza MedDRA. Le frequenze sono definite come: 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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza degli eventi avversi sulla base degli studi clinici e dell'esperienza postmarketing.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia, anemia aplastica, agranulocitosi, neutropenia,	

				leucopenia (inclusa granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia e eosinofilia (come parte di una reazione allergica)	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità come esantema allergico, reazione anafilattica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme Febbre da farmaco, sindrome simil-lupoide, pancolite	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Sonnolenza, tremore	Capogiri	Neuropatia periferica	
Patologie cardiache		Tachicardia	Mio-* e pericarditi*		
Patologie vascolari	Iperensione	Ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Alveoliti allergiche, reazioni allergiche e fibrotiche polmonari (inclusa dispnea, tosse, broncospasmo), polmonite eosinofila, malattie polmonari interstiziali, infiltrazioni polmonari, polmoniti	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale, nausea, vomito, flatulenza, distensione dell'addome		Aumento dell'amilasi, pancreatite* acuta	Pancreatite,	
Patologie epatobiliari				Aumento degli enzimi epatici, degli indici colestatici e della bilirubina,	

				epatotossicità (incluse epatiti*, epatite colestatica, cirrosi, insufficienza epatica), colelitiasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzioni cutanee (inclusa orticaria, eritema)	Prurito	Fotosensibilità**	Alopecia reversibile, sindrome di Steven Johnson (SJS)	Angioedema, necrolisi epidermica tossica (TEN)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Mialgia, artralgia	
Patologie renali e urinarie				Funzionalità renale compromessa (inclusa nefrite interstiziale* acuta e cronica, sindrome nefrotica, insufficienza renale), scolorimento delle urine	<u>Nefrolitiasi***</u>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Oligospermia (reversibile)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Disturbo anale e irritazione al sito di applicazione, prurito, tenesmo, astenia, piressia	Affaticamento, edema della faccia			

(*) il meccanismo con cui la mesalazina induce mio- e pericarditi, pancreatite, nefriti ed epatiti è sconosciuto, ma probabilmente è di natura allergica.

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

(***) Vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni

È importante notare che molti di questi effetti possono anche essere attribuiti alla stessa IBD.

Esistono inoltre segnalazioni di pleuropericardite.

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>.

4.18. Sovradosaggio

Esperienza nell'uomo:

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.

Trattamento del sovradosaggio nell'uomo:

Trattamento sintomatico e di supporto in ambiente ospedaliero. Ricorrere al lavaggio gastrico e all'infusione venosa di soluzioni elettrolitiche; attento monitoraggio della funzionalità renale.

Non è noto un antidoto specifico.

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

15. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.4. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori intestinali, acido amino salicilico e analoghi. Codice ATC: A07EC02.

Meccanismo d'azione

È stato accertato che la mesalazina è il componente attivo della sulfasalazina, che viene usata per il trattamento della colite ulcerosa, del morbo di Crohn.

Da studi clinici si evince che il valore terapeutico della mesalazina, dopo somministrazione orale o rettale, sembra dovuto ad un effetto locale sulla mucosa intestinale infiammata piuttosto che sistemico.

I pazienti affetti da IBD presentano: aumento della migrazione leucocitaria, abnorme produzione di citochine, aumento della produzione dei metaboliti dell'acido arachidonico, in particolare leucotriene B₄, e aumento della formazione di radicali liberi nella mucosa intestinale infiammata. Il meccanismo d'azione della mesalazina non è pienamente conosciuto, ma è stato osservato che la mesalazina può inibire l'attivazione del fattore nucleare Kappa B (NF-κB) e conseguentemente la produzione di citochine pro-infiammatorie. Inoltre è stata acquisita evidenza che il meccanismo d'azione della mesalazina possa essere mediato dall'attivazione dei recettori PPAR-γ (forma γ dei recettori attivanti la proliferazione dei perossisomi).

La mesalazina ha, sia *in-vitro* che *in-vivo*, un effetto farmacologico che inibisce la chemiotassi leucocitaria, diminuisce la produzione di citochine e leucotrieni e neutralizza i radicali liberi. Al momento è sconosciuto quale di questi meccanismi gioca un ruolo predominante nell'efficacia clinica della mesalazina.

5.5. Proprietà farmacocinetiche

Disponibilità locale:

L'attività terapeutica della mesalazina dipende molto probabilmente dal contatto locale del farmaco con l'area di mucosa intestinale malata.

Mesalazina EG stada è stato studiato per agire sulla parte distale (colon discendente) del tratto intestinale con un'alta concentrazione di mesalazina ed un basso assorbimento sistemico.

Assorbimento

L'assorbimento in seguito a somministrazione rettale è basso e dipende dalla dose, dalla formulazione e dalla propagazione del farmaco a livello intestinale. Allo steady state, le urine di volontari sani dopo somministrazione con una dose giornaliera di 2 g (1 g x 2) mostrano che circa il 15 - 20% della dose è assorbita dopo somministrazione.

Distribuzione

La mesalazina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 50%, l'acetil-mesalazina per circa l'80%.

Biotrasformazione

La mesalazina è metabolizzata sia per via pre-sistemica dalla mucosa intestinale, sia per via sistemica nel fegato in N-acetil-mesalazina (acetilmesalazina) principalmente dalla N-acetiltransferasi (NAT-1). Una parte di acetilazione avviene anche ad opera della flora batterica del colon. L'acetilazione sembra essere indipendente dal fenotipo acetilatore del paziente.

Il rapporto metabolico di acetil-mesalazina e mesalazina nel plasma dopo somministrazione orale va da 3,5 a 1,3 dopo dosi giornaliere rispettivamente di 500 mg x 3 e 2 g x 3, che implica una acetilazione dose-dipendente che può essere soggetta a saturazione.

Eliminazione

A causa del rilascio continuo di mesalazina da Mesalazina EG stada in tutto il tratto gastrointestinale, l'emivita di eliminazione non può essere determinata dopo somministrazione orale. Tuttavia, una volta che la formulazione non è più presente nel tratto gastrointestinale, l'eliminazione seguirà l'emivita plasmatica che è di circa 40 minuti per la mesalazina non rivestita somministrata per via orale o endovenosa, e di circa 70 minuti per l'acetil-mesalazina.

Caratteristiche dei pazienti

L'assorbimento sistemico dopo somministrazione rettale di mesalazina ha dimostrato di essere significativamente ridotto nei pazienti con colite ulcerosa in fase attiva rispetto a quelli in fase di remissione.

5.6. Dati preclinici di sicurezza

In tutte le specie testate è stato dimostrato un effetto tossico sul rene. In generale le dosi tossiche superano quelle usate nell'uomo di 5-10 volte.

Non è stata riportata tossicità significativa associata al tratto gastrointestinale, fegato o sistema ematopoietico in animali.

Test *in-vitro* e studi *in-vivo* non hanno mostrato effetti mutagenici e clastogenici.

Studi sulla potenziale cancerogenicità condotti nei topi e nei ratti non hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumori correlato alla sostanza.

Studi nell'animale con mesalazina orale non hanno indicato effetti nocivi diretti o indiretti relativamente a fertilità, gravidanza, sviluppo embriofetale, parto o sviluppo postnatale.

16. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.7. Elenco degli eccipienti

Glicerina, trietanolamina, carbossipolimetilene, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, acqua depurata.

6.8. Incompatibilità

Non pertinente.

6.9. Periodo di validità

2 anni in confezionamento integro correttamente conservato.

6.10. Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.11. Natura e contenuto del contenitore

Il gel rettale Mesalazina EG stada è contenuto in un contenitore monodose "a soffietto" in polietilene a bassa densità, con tappo-cannula per somministrazione rettale munito di copricannula (sigillo di garanzia) in polietilene a bassa densità. Confezione da 20 contenitori monodose da 5 g.

6.12. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per l'applicazione, seguire le seguenti istruzioni:

- liberare la cannula rettale dal copricannula (sigillo di garanzia);
- introdurre nell'ano la cannula per tutta la sua lunghezza;
- mantenendo il contenitore a soffietto con due dita sopra la prima aletta, premere sul fondo del flacone per far defluire il gel;
- spalmare intorno all'area perianale.

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

17. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. – Via Pavia, 6 – 20136 Milano

18. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10% gel rettale - 20 contenitori monodose

A.I.C. n. 035358050

19. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2004

20. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

21. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MESALAZINA EG STADA 2 g sospensione rettale
MESALAZINA EG STADA 4 g sospensione rettale

22. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MESALAZINA EG STADA 2 g sospensione rettale

Un contenitore monodose contiene:

Principio attivo: acido 5-aminosalicilico (mesalazina) 2 g
Eccipiente con effetti noti: sodio benzoato.

MESALAZINA EG STADA 4 g sospensione rettale

Un contenitore monodose contiene:

Principio attivo: acido 5-aminosalicilico (mesalazina) 4 g
Eccipiente con effetti noti: sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

23. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione rettale.

24. INFORMAZIONI CLINICHE

4.19. Indicazioni terapeutiche

Colite ulcerosa nella localizzazione a livello retto-sigmoideo.

Mesalazina EG stada è indicato sia nel trattamento delle fasi attive della malattia sia nella prevenzione delle recidive. Nella fase attiva di una certa gravità può essere consigliabile l'associazione con trattamento cortisonico.

4.20. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti di età superiore ai 15 anni:

1 contenitore monodose da 4 grammi una volta al giorno la sera prima di coricarsi o 1 contenitore monodose da 2 grammi due volte al giorno, per 2-3 settimane.

Popolazione pediatrica

C'è poca esperienza e limitata documentazione sugli effetti nei bambini.

Modo di somministrazione

È preferibile praticare il clisma con l'intestino libero da feci. Leggere attentamente le istruzioni per l'impiego e la manipolazione (vedere paragrafo 6.6).

Agitare bene il flacone prima dell'uso.

4.21. Controindicazioni

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

Grave compromissione della funzionalità epatica o renale.

Nefropatie gravi.

Ulcera peptica in fase attiva.

Pazienti di età inferiore ai 15 anni.

Ultime settimane di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.22. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione della terapia con Mesalazina EG stada sia durante un trattamento di mantenimento inadeguato.

Il prodotto, in via prudenziale, non deve essere utilizzato in caso di concomitante ulcera gastrica o duodenale ed in pazienti con diatesi emorragica.

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.

Mesalazina EG stada non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità renale. La mesalazina induce nefrotossicità, per questo deve essere sospesa in pazienti che sviluppano disfunzioni renali durante il trattamento. Il suo impiego andrà evitato nei pazienti con conclamata insufficienza renale. 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. L'uso concomitante di altri agenti nefrotossici, come FANS e azatioprina, aumenta la necessità di frequenti controlli della funzionalità 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.

Pazienti con malattie polmonari, in particolare asma, devono essere attentamente monitorati in corso di trattamento con Mesalazina EG stada.

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 Mesalazina EG stada. La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui Mesalazina EG stada causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, febbre, diarrea con sangue, mal di testa grave e eruzione cutanea.

Sono stati riportati rari casi di reazioni di ipersensibilità cardiaca (mio- e pericarditi) indotti da mesalazina. 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.

Il trattamento concomitante con mesalazina può aumentare il rischio di discrasia ematica in pazienti in trattamento con azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento deve essere sospeso se si sospettano o si manifestano queste reazioni avverse.

Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con mesalazina sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (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.

Mesalazina EG stada contiene 0,03 g (per la confezione da 2 g) o 0,06 g (per la confezione da 4 g) di sodio benzoato per contenitore monodose.

Sodio benzoato può causare reazioni da contatto immediate non immunologiche per un possibile meccanismo colinergico.

4.23. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree. Non si possono escludere interazioni con i cumarinici, metotrexato, probenecid, sulfipirazone, spironolattone, furosemide e rifampicina.

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.

La terapia concomitante di Mesalazina EG stada e azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina ha mostrato in diversi studi una più alta frequenza di effetti mielosoppressori di azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina. Si consiglia un monitoraggio regolare dei globuli bianchi e il dosaggio delle tiopurine deve essere adattato di conseguenza.

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.

4.24. Fertilità, gravidanza e allattamento

Mesalazina EG stada deve essere usato con cautela durante la gravidanza e l'allattamento e solo nel caso che i potenziali benefici superino, a giudizio del medico, i possibili rischi. La condizione di base in sé (malattia infiammatoria cronica intestinale/IBD) può aumentare i rischi sull'esito della gravidanza. L'uso dei preparati andrà comunque evitato nelle ultime settimane di gravidanza.

Gravidanza

La mesalazina supera la barriera placentare e la sua concentrazione nel plasma del cordone ombelicale è inferiore a quella del plasma materno. Il metabolita acetilmesalazina è stato trovato in concentrazioni simili nel plasma del cordone ombelicale e materno. Studi nell'animale con mesalazina orale non hanno indicato effetti negativi diretti o indiretti riguardo a gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale.

Non ci sono studi adeguati e controllati sull'uso di Mesalazina EG stada nelle donne in gravidanza. Tuttavia, alcuni dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte al medicinale, indicano che non vi siano effetti avversi della mesalazina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato, sebbene è stato osservato un aumento del tasso di nati pretermine, di nati morti e di nati con basso peso alla nascita nelle donne trattate con mesalazina con malattia infiammatoria intestinale in fase attiva.

Disturbi ematici (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) sono stati riportati in neonati di madri trattate con Mesalazina EG stada.

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.

Allattamento

L'acido N-acetil-5-aminosalicilico e, in grado minore la mesalazina sono escreti nel latte materno. Le concentrazioni di mesalazina nel latte materno sono più basse rispetto a quelle del sangue materno, mentre il metabolita, acetil-mesalazina è in concentrazioni simili o maggiori. Vi è un'esperienza limitata dell'uso orale di mesalazina in donne che allattano. Non sono stati condotti studi controllati con Mesalazina EG stada durante l'allattamento al seno. Non possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea nei neonati. Se il neonato manifesta diarrea, l'allattamento al seno deve essere sospeso.

Fertilità

Studi nell'animale sulla mesalazina non hanno mostrato effetti sulla fertilità maschile e femminile.

4.25. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Mesalazina EG stada non altera la capacità di guidare veicoli e/o usare macchinari.

4.26. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

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

Gli effetti indesiderati osservati più di frequente negli studi clinici sono stati: diarrea, nausea, dolore addominale, mal di testa, vomito ed eruzioni cutanee.

Occasionalmente possono verificarsi reazioni di ipersensibilità e febbre.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza MedDRA. Le frequenze sono definite come: 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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza degli eventi avversi sulla base degli studi clinici e dell'esperienza postmarketing.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
--------------------------------------	--------	------------	------	------------	----------

secondo MedDRA					
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia, anemia aplastica, agranulocitosi, neutropenia, leucopenia (inclusa granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia e eosinofilia (come parte di una reazione allergica)	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità come esantema allergico, reazione anafilattica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eritema multiforme Febbre da farmaco, sindrome simil-lupoide, pancolite	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Sonno, sonnolenza, tremore	Capogiri	Neuropatia periferica	
Patologie cardiache		Tachicardia	Mio-* e pericarditi*		
Patologie vascolari	Iperensione	Ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Alveoliti allergiche, reazioni allergiche e fibrotiche polmonari (inclusa dispnea, tosse, broncospasmo), polmonite eosinofila, malattie polmonari interstiziali, infiltrazioni polmonari, polmoniti	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale, nausea, vomito, flatulenza, distensione dell'addome		Aumento dell'amilasi, pancreatite* acuta	Pancreatite	

Patologie epatobiliari				Aumento degli enzimi epatici, degli indici colestatici e della bilirubina, epatotossicità (incluse epatiti*, epatite colestatica, cirrosi, insufficienza epatica), colelitiasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzioni cutanee (inclusa orticaria, eritema)	Prurito	Fotosensibilità**	Alopecia reversibile, sindrome di Steven Johnson (SJS)	Angioedema, necrosi epidermica tossica (TEN)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Mialgia, artralgia	
Patologie renali e urinarie				Funzionalità renale compromessa (inclusa nefrite interstiziale* acuta e cronica, sindrome nefrotica, insufficienza renale), scolorimento delle urine	<u>Nefrolitiasi***</u>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Oligospermia (reversibile)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Disturbo anale e irritazione al sito di applicazione, prurito, tenesmo, astenia, piressia	Affaticamento, edema della faccia			

(*) il meccanismo con cui la mesalazina induce mio- e pericarditi, pancreatite, nefriti ed epatiti è sconosciuto, ma probabilmente è di natura allergica.

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

(***) Vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni

È importante notare che molti di questi effetti possono anche essere attribuiti alla stessa IBD.

Esistono inoltre segnalazioni di pleuropericardite.

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>.

4.27. Sovradosaggio

Esperienza nell'uomo:

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.

Trattamento del sovradosaggio nell'uomo:

Trattamento sintomatico e di supporto in ambiente ospedaliero. Ricorrere al lavaggio gastrico e all'infusione venosa di soluzioni elettrolitiche; attento monitoraggio della funzionalità renale.

Non è noto un antidoto specifico.

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

25. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.7. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori intestinali, acido amino salicilico e analoghi. Codice ATC: A07EC02.

Meccanismo d'azione

È stato accertato che la mesalazina è il componente attivo della sulfasalazina, che viene usata per il trattamento della colite ulcerosa, del morbo di Crohn.

Da studi clinici si evince che il valore terapeutico della mesalazina, dopo somministrazione orale o rettale, sembra dovuto ad un effetto locale sulla mucosa intestinale infiammata piuttosto che sistemico.

I pazienti affetti da IBD presentano: aumento della migrazione leucocitaria, abnorme produzione di citochine, aumento della produzione dei metaboliti dell'acido arachidonico, in particolare leucotriene B₄, e aumento della formazione di radicali liberi nella mucosa intestinale infiammata. Il meccanismo d'azione della mesalazina non è pienamente conosciuto, ma è stato osservato che la mesalazina può inibire l'attivazione del fattore nucleare Kappa B (NF-κB) e conseguentemente la produzione di citochine pro-infiammatorie. Inoltre è stata acquisita evidenza che il meccanismo d'azione della mesalazina possa essere mediato dall'attivazione dei recettori PPAR-γ (forma γ dei recettori attivanti la proliferazione dei perossisomi).

La mesalazina ha, sia *in-vitro* che *in-vivo*, un effetto farmacologico che inibisce la chemiotassi leucocitaria, diminuisce la produzione di citochine e leucotrieni e neutralizza i radicali liberi. Al momento è sconosciuto quale di questi meccanismi gioca un ruolo predominante nell'efficacia clinica della mesalazina.

5.8. Proprietà farmacocinetiche

Disponibilità locale:

L'attività terapeutica della mesalazina dipende molto probabilmente dal contatto locale del farmaco con l'area di mucosa intestinale malata.

Mesalazina EG stada è stato studiato per agire sulla parte distale (colon discendente) del tratto intestinale con un'alta concentrazione di mesalazina ed un basso assorbimento sistemico.

Assorbimento

L'assorbimento in seguito a somministrazione rettale è basso e dipende dalla dose, dalla formulazione e dalla propagazione del farmaco a livello intestinale. Allo steady state, le urine di volontari sani dopo somministrazione con una dose giornaliera di 2 g (1 g x 2) mostrano che circa il 15 - 20% della dose è assorbita dopo somministrazione.

Distribuzione

La mesalazina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 50%, l'acetil-mesalazina per circa l'80%.

Biotrasformazione

La mesalazina è metabolizzata sia per via pre-sistemica dalla mucosa intestinale, sia per via sistemica nel fegato in N-acetil-mesalazina (acetilmesalazina) principalmente dalla N-acetiltransferasi (NAT-1). Una parte

di acetilazione avviene anche ad opera della flora batterica del colon. L'acetilazione sembra essere indipendente dal fenotipo acetilatore del paziente.

Il rapporto metabolico di acetil-mesalazina e mesalazina nel plasma dopo somministrazione orale va da 3,5 a 1,3 dopo dosi giornaliere rispettivamente di 500 mg x 3 e 2 g x 3, che implica una acetilazione dose-dipendente che può essere soggetta a saturazione.

Eliminazione

A causa del rilascio continuo di mesalazina da Mesalazina EG stada in tutto il tratto gastrointestinale, l'emivita di eliminazione non può essere determinata dopo somministrazione orale. Tuttavia, una volta che la formulazione non è più presente nel tratto gastrointestinale, l'eliminazione seguirà l'emivita plasmatica che è di circa 40 minuti per la mesalazina non rivestita somministrata per via orale o endovenosa, e di circa 70 minuti per l'acetil-mesalazina.

Caratteristiche dei pazienti

L'assorbimento sistemico dopo somministrazione rettale di mesalazina ha dimostrato di essere significativamente ridotto nei pazienti con colite ulcerosa in fase attiva rispetto a quelli in fase di remissione.

5.9. Dati preclinici di sicurezza

In tutte le specie testate è stato dimostrato un effetto tossico sul rene. In generale le dosi tossiche superano quelle usate nell'uomo di 5-10 volte.

Non è stata riportata tossicità significativa associata al tratto gastrointestinale, fegato o sistema ematopoietico in animali.

Test *in-vitro* e studi *in-vivo* non hanno mostrato effetti mutagenici e clastogenici.

Studi sulla potenziale cancerogenicità condotti nei topi e nei ratti non hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumori correlato alla sostanza.

Studi nell'animale con mesalazina orale non hanno indicato effetti nocivi diretti o indiretti relativamente a fertilità, gravidanza, sviluppo embriofetale, parto o sviluppo postnatale.

26. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.13. Elenco degli eccipienti

Gomma xantana, disodio edetato biidrato, sodio benzoato (E211), potassio metabisolfito, potassio acetato, carbossipolimetilene, acqua depurata.

6.14. Incompatibilità

Non pertinente.

6.15. Periodo di validità

2 anni in confezionamento integro correttamente conservato.

6.16. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.17. Natura e contenuto del contenitore

La sospensione rettale di Mesalazina EG stada è contenuta in un flacone di colore bianco con capacità 60 ml, chiuso con tappo, e cannula rettale. I costituenti del contenitore sono realizzati in materiale PELD (polietilene a bassa densità). Confezione da 7 contenitori monodose.

6.18. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Agitare bene il flacone subito prima dell'uso.

Assumere la posizione adatta per applicare il contenitore monodose sdraiandosi sul fianco sinistro con la gamba sinistra estesa e la destra piegata. Inserire la punta della cannula nel retto e fare uscire il liquido esercitando una leggera pressione sul flacone. Dopo l'applicazione, estrarre la cannula. Restare nella stessa posizione per 5-10 minuti o fino a scomparsa dello stimolo a defecare. Dopo l'uso gettare via il flacone vuoto.

27. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. – Via Pavia, 6 – 20136 Milano

28. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 g sospensione rettale - 7 contenitori monodose	A.I.C. n. 035358035
4 g sospensione rettale - 7 contenitori monodose	A.I.C. n. 035358047

29. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 04

30. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco