

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Asamax 400 mg compresse gastroresistenti

Asamax 800 mg compresse gastroresistenti

Asamax 2 g/50 ml sospensione rettale

Asamax 4 g/100 ml sospensione rettale

Asamax 500 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

I due dosaggi di compresse gastroresistenti da 400 mg e da 800 mg di mesalazina (acido 5-aminosalicilico o 5-ASA) contengono rispettivamente:

Principio attivo

Mesalazina	mg 400	mg 800
------------	--------	--------

I due dosaggi di sospensione rettale in contenitori monodose “pronti” per l’uso da 2 g e 4 g di mesalazina (acido 5-aminosalicilico o 5-ASA) contengono rispettivamente:

Principio attivo

Mesalazina	g 2	g 4
------------	-----	-----

Ogni supposta contiene:

Principio attivo

Mesalazina (acido 5-aminosalicilico o 5-ASA)	mg 500
--	--------

Eccipienti:

Per l’elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

- Compresse gastroresistenti per uso orale da 400 mg e da 800 mg di mesalazina.
- Sospensione rettale al 4%, in contenitori monodose pronti per l’uso da 2 g di mesalazina in 50 ml e contenitori monodose pronti per l’uso da 4 g di mesalazina in 100 ml.
- Supposte da 500 mg di mesalazina

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Asamax compresse gastroresistenti: colite ulcerosa e morbo di Crohn; trattamento delle fasi attive della malattia, prevenzione delle recidive.

Asamax sospensione rettale: colite ulcerosa nella localizzazione a livello retto-sigmoideo; trattamento delle fasi attive e prevenzione delle recidive.

Asamax supposte: colite ulcerosa nella localizzazione a livello rettale; trattamento delle fasi attive e prevenzione delle recidive.

Nelle fasi attive di grado severo è consigliabile l'associazione con trattamento cortisonico.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asamax compresse gastroresistenti

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: Asamax è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Evitare l'uso delle compresse nei bambini di età inferiore ai 6 anni. La documentazione relativa all'efficacia nei bambini (6-18 anni) è limitata.

Bambini a partire dai 6 anni di età

- Malattia in fase attiva: il dosaggio deve essere determinato individualmente, iniziando con 30-50 mg/kg/die in dosi suddivise. Dose massima: 75 mg/kg/die in dosi suddivise. La dose complessiva giornaliera non deve superare i 4g/die (dose massima raccomandata nell'adulto).
- Trattamento di mantenimento: il dosaggio deve essere determinato individualmente, iniziando con 15-30 mg/Kg/die in dosi suddivise. La dose complessiva giornaliera non deve superare i 2g/die (dose raccomandata nell'adulto).

E' generalmente raccomandata la somministrazione di dosaggi pari a metà di quelli dell'adulto in bambini con peso corporeo fino a 40 kg, e dosaggi pari a quelli dell'adulto in bambini di peso superiore ai 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 6-12 settimane e può variare, a giudizio del medico, in rapporto all'evoluzione clinica.

Asamax sospensione rettale

Agitare bene prima dell'uso per ottenere una sospensione omogenea, dopodiché togliere il tappo dalla cannula rettale. Per l'applicazione è necessario sdraiarsi sul lato sinistro, mantenendo diritta la gamba sinistra e piegando la gamba destra, inserire delicatamente la cannula nell'orifizio anale e premere il flacone con pressione graduale e costante sino ad ottenere la completa espulsione del contenuto. Dopo l'introduzione del preparato, girarsi alcune volte sui due fianchi per facilitare una migliore distribuzione della medicazione e rimanere

coricati per almeno 30 minuti. Una migliore efficacia del prodotto si ottiene trattenendo la medicazione il più a lungo possibile o meglio, lasciandola in sede per tutta la notte. Per tale motivo è consigliabile che almeno una delle applicazioni giornaliere sia effettuata al momento di coricarsi.

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

Adulti: a seconda dell'estensione e della severità della forma clinica, in media, 1 contenitore monodose da 2 g di mesalazina in 50 ml 1-2 volte al giorno (mattina e/o sera prima di coricarsi) oppure 1 contenitore monodose da 4 g in 100 ml 1 volta al giorno (preferibilmente la sera prima di coricarsi).

Popolazione pediatrica: Asamax è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Relativamente all'efficacia nei bambini, vi sono esperienze ridotte e documentazione limitata. Le dosi devono essere proporzionalmente ridotte a giudizio del medico, ad esempio mezzo contenitore monodose da 2 g, 1-2 volte al giorno.

La disponibilità delle confezioni pronte da 50 ml e 100 ml, rispettivamente con 2 g e 4 g di mesalazina, consente al medico un'ampia flessibilità di prescrizione che normalmente si rende necessaria in rapporto all'estensione ed all'intensità del processo infiammatorio. La durata del trattamento per le fasi attive è mediamente di 6-8 settimane e può variare, a giudizio del medico, in rapporto all'evoluzione clinica.

Nelle forme severe potrà essere utile associare un trattamento cortisonico sistemico.

Asamax supposte

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

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

Popolazione pediatrica: Asamax è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Relativamente all'effetto nei bambini, vi sono esperienze ridotte e documentazione limitata. Le dosi devono essere proporzionalmente ridotte a giudizio del medico.

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

Durante la stagione calda può essere necessario immergere il contenitore delle supposte in acqua fredda per riconsolidare le supposte eventualmente divenute molli. La durata del trattamento per le fasi attive è mediamente 3-4 settimane e può variare, a giudizio del medico, in rapporto all'evoluzione clinica. Nelle forme severe potrà essere utile associare un trattamento cortisonico sistemico.

Per evitare ricadute è poi raccomandabile adottare un trattamento di lunga durata, riducendo gradualmente la frequenza delle somministrazioni adottata nella fase attiva della malattia.

4.3. Controindicazioni

Asamax è controindicato nei casi di:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, ai salicilati in genere, e verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico;
- grave compromissione delle funzionalità epatica o renale.
- preesistenti ulcere gastriche o duodenali
- pazienti con diatesi emorragica.
- nefropatie gravi.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di 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 dell'assunzione del farmaco, sia durante un trattamento di mantenimento inadeguato. In pazienti che hanno una digestione gastrica eccezionalmente lenta o sono portatori di stenosi pilorica, si potrà talora avere, dopo assunzione delle compresse, una liberazione di mesalazina già nello stomaco con possibile irritazione gastrica ed una perdita di efficacia del farmaco. L'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità comporta l'immediata interruzione del trattamento.

Prima di iniziare il trattamento con **Asamax**, il paziente deve essere sottoposto ad 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 determinati test ematici (conta ematica differenziale; 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 tre mesi. Se si manifestano sintomi addizionali, gli stessi test devono essere eseguiti immediatamente.

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

Asamax non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

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

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

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

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

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

In occasione della somministrazione di **Asamax** compresse gastroresistenti, va evitata la contemporanea somministrazione di lattulosio o di altre preparazioni che, abbassando il pH del colon, possono ostacolare il rilascio della mesalazina. Può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree. Non si possono escludere interazioni con cumarinici, metotressato, probenecid, sulfipirazione, spironolattone, furosemide e rifampicina. E' possibile il potenziamento di effetti indesiderati dei corticosteroidi a livello gastrico.

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

Vi sono deboli evidenze che mesalazina possa ridurre l'effetto anticoagulante di warfarina.

4.6. Fertilità, Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

Asamax 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 tipo diarrea. Quindi, Asamax deve essere utilizzato durante l'allattamento solo nel caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi. Se il bambino sviluppa diarrea l'allattamento deve essere sospeso.

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

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8. Effetti indesiderati

Con le forme orali, sono stati segnalati raramente disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea, e dolori addominali) e cefalea in alcuni pazienti che già in precedenza non tolleravano la salicilazosulfapiridina. Con le forme rettali (sospensione rettale e supposte) sono stati segnalati solo sporadicamente nausea, diarrea, dolori addominali, cefalea, eruzioni cutanee.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza in accordo alla Convenzione MedDRA			
	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)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Conta ematica alterata (anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia)
Patologie del sistema nervoso			Cefalea, vertigini	Neuropatia periferica
Patologie cardiache			Miocardite, pericardite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Reazioni polmonari allergiche e fibrotiche (comprese

				dispnea, tosse, broncospasmo, alveolite, eosinofilia polmonare, infiltrazione al polmone, polmonite)
Patologie gastrointestinali			Dolore addominale, diarrea, flatulenza, nausea, vomito	Pancreatite acuta
Patologie renali e urinarie				Compromissione della funzione renale compresa nefrite interstiziale acuta e cronica e insufficienza renale.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Fotosensibilità *	Alopecia
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Mialgia, artralgia
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità quali esantema allergico, febbre da farmaci, sindrome del lupus eritematosus, pancolite
Patologie epatobiliari				Modificazione dei parametri di funzionalità epatica (aumento dei valori di transaminasi e colestasi), epatite, epatite

				colestatica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Oligospermia (reversibile)

***Fotosensibilità**

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

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 rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

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.

Per quanto riguarda le compresse, ricorrere al lavaggio gastrico ed alla infusione venosa di soluzioni elettrolitiche. Non è noto un antidoto specifico e il trattamento è sintomatico e di supporto. Non sono ipotizzabili casi di sovradosaggio a seguito di somministrazioni rettali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori 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 antiinfiammatorio 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 **Asamax** 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. **Asamax** sospensione rettale in contenitori monodose pronti contiene mesalazina in dosi di 2 g in 50 ml e 4 g in 100 ml. **Asamax** supposte contiene mesalazina in dose di 500 mg. Sospensione rettale e supposte sono forme farmaceutiche le quali determinano un pronto ed efficiente effetto locale di tipo antinfiammatorio sulle lesioni ulcerative a carico dei tratti terminali dell'intestino.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Asamax 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 **Asamax** conservano la forma integra nello stomaco e nell'intestino tenue e si disgregano nell'ileo terminale e nel colon destro. 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 **Asamax** compresse gastroresistenti, in dose corrispondente a 2,4 g di mesalazina, si ottiene un picco plasmatico di 1,3 mg/ml dopo 6 ore. 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. 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. La mesalazina, somministrata nell'uomo per via rettale come **Asamax** sospensione rettale o supposte, presenta un assorbimento sistemico molto scarso (pari a circa il 10% della dose somministrata nei soggetti con forme infiammatorie intestinali in fase attiva) ed agisce essenzialmente per effetto locale. **Asamax** 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. **Asamax** sospensione rettale e supposte sono preparati che permettono l'utilizzazione della mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) per via rettale, assicurando un pronto effetto antinfiammatorio a livello delle lesioni ulcerative nella parte terminale dell'intestino. **Asamax**, nelle sue varie confezioni, si caratterizza anche per una tollerabilità locale e generale particolarmente elevata.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} 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. Nell'animale, la tollerabilità locale, a livello della mucosa retto-sigmoidea, e sistemica della sospensione rettale è risultata buona con tutte le dosi studiate (sino a 6g/kg); fenomeni diarroici volume-dipendenti sono tuttavia comparsi subito dopo la somministrazione delle dosi più elevate. Pure buona si è dimostrata la

tollerabilità locale delle supposte a livello rettale. Inoltre la mesalazina non presenta attività mutagena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Compresse gastroresistenti da 400 mg e 800 mg: maltodestrina, povidone, sodio laurilsolfato, sodio amido glicolato, talco, magnesio stearato.

Rivestimento: copolimero dell'acido metacrilico - metacrilato e metil metacrilato (Eudragit FS30 D), sodio idrossido, trietilcitrato, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, titanio biossido, talco, Macrogol 6000.

Sospensione rettale in contenitori monodose pronti da 2 g e 4 g: gomma adragante, xanthan gum, disodio edetato, sodio metabisolfito, sodio benzoato, sodio acetato, acqua depurata.

Supposte 500 mg: gliceridi semisintetici.

6.2. Incompatibilità'

Non si conoscono incompatibilità chimiche o chimico-fisiche.

6.3. Validità

Compresse gastroresistenti: 3 anni

Sospensione rettale: 2 anni

Supposte: 3 anni

6.4. Speciali precauzione per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Compresse gastroresistenti:

Blister accoppiato PVC/Alluminio

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

Sospensione rettale:

Flacone di polietilene morbido comprensivo di cannula

- Confezione da 7 contenitori monodose pronti per uso rettale contenenti 2 g di mesalazina in 50 ml di sospensione.
- Confezione da 7 contenitori monodose pronti per uso rettale contenenti 4 g di mesalazina in 100 ml di sospensione.

Supposte:

Striscia di valve di materiale plastico (PVC), sigillate mediante termosaldatura

- Confezione da 20 supposte da 500 mg

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per le compresse e le supposte non è necessaria alcuna istruzione particolare per la manipolazione.

Per la sospensione rettale: agitare bene il flacone prima dell'uso per ottenere una sospensione omogenea.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

WELLPHARMA S.r.l. – Via Ninfea 110 - 25049 ISEO (BS)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ASAMAX - 50 compresse gastroresistenti da 400 mg A.I.C. N. 034298012

ASAMAX - 24 compresse gastroresistenti da 800 mg A.I.C. N. 034298024

ASAMAX - 7 contenitori monodose pronti 2 g/50 ml sospensione rettale
A.I.C. N. 034298036

ASAMAX - 7 contenitori monodose pronti 4 g/100 ml sospensione rettale
A.I.C. N. 034298048

ASAMAX - 20 supposte 500 mg A.I.C. N. 034298051

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

Data della prima autorizzazione: 27 marzo 2000

Data del rinnovo più recente: 6 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ultima revisione: