

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARGONAL 400 mg compresse gastroresistenti
ARGONAL 800 mg compresse gastroresistenti
ARGONAL 2 g/50 ml sospensione rettale
ARGONAL 4 g/100 ml sospensione rettale
ARGONAL 500 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ARGONAL 400 mg compresse gastroresistenti
Una compressa contiene:
Principio attivo: mesalazina mg 400
Eccipienti con effetto noto:
- 1 compressa contiene 32 mg di sodio amido glicolato
- 1 compressa contiene 4 mg di sodio laurilsolfato
- 1 compressa contiene 0,20 mg di sodio idrossido

ARGONAL 800 mg compresse gastroresistenti
Una compressa contiene:
Principio attivo: mesalazina mg 800
Eccipienti con effetto noto:
- 1 compressa contiene 64 mg di sodio amido glicolato
- 1 compressa contiene 8 mg di sodio laurilsolfato
- 1 compressa contiene 0,32 mg di sodio idrossido

ARGONAL sospensione rettale 2g/50 ml
Un contenitore monodose da 50 ml contiene:
Principio attivo: mesalazina g 2
Eccipienti con effetto noto:
- un contenitore monodose contiene 0,050 g di sodio benzoato

ARGONAL sospensione rettale 4g/100 ml
Un contenitore monodose da 100 ml contiene:
Principio attivo: mesalazina g 4
- un contenitore monodose contiene 0,100 g di sodio benzoato

ARGONAL 500 mg supposte
Ogni supposta contiene:
Principio attivo: mesalazina mg 500
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti, sospensione rettale e supposte

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

ARGONAL sospensione rettale: colite ulcerosa nella localizzazione a livello retto-sigmoideo; trattamento delle fasi attive della malattia, prevenzione delle recidive.

ARGONAL supposte: colite ulcerosa nella localizzazione a livello rettale; 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, modificabile secondo la prescrizione del medico, è il seguente:

ARGONAL compresse gastroresistenti

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, oppure secondo il giudizio del medico.

Popolazione pediatrica

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

Si dispone solo di una documentazione limitata sugli effetti nei bambini (età compresa tra 6 e 18 anni).

Bambini da sei anni di età:

- Malattia in fase attiva: la posologia deve essere determinata individualmente, iniziando con 30-50 mg/Kg al giorno in dosi frazionate. La dose massima è di 75 mg/Kg al giorno in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 4 g al giorno (dose massima negli adulti)
- Trattamento di mantenimento: la posologia deve essere determinata individualmente, iniziando con 15-30 mg/kg al giorno in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 2 g al giorno (dose raccomandata negli adulti)

Si raccomanda in genere di somministrare a bambini fino a 40 kg di peso corporeo la metà della dose per adulto e ai bambini di peso superiore ai 40 Kg la normale dose degli adulti.

In caso di primo trattamento, è opportuno incrementare gradualmente il dosaggio per qualche giorno prima di raggiungere la posologia massima.

ARGONAL sospensione rettale

Adulti

In media 1 clisma da 2 g di mesalazina 1-2 volte al giorno (mattina e/o sera prima di coricarsi), oppure 1 clisma da 4 g 1 volta al giorno (preferibilmente la sera prima di coricarsi).

ARGONAL 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, per via rettale.

Popolazione pediatrica

Per tutte le forme rettali

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

La durata del trattamento prevista per le fasi attive è mediamente di 4-6 settimane e può variare a

giudizio del medico, secondo le condizioni del paziente e l'evoluzione della malattia. Nei trattamenti a lungo termine, per prevenire le recidive, il dosaggio quotidiano e la durata del trattamento devono essere stabiliti dal medico secondo le condizioni del paziente e l'evoluzione della malattia.

Modo di somministrazione

ARGONAL compresse gastroresistenti

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

ARGONAL sospensione rettale

Agitare bene prima dell'uso per ottenere una sospensione omogenea, dopodiché togliere il tappo dalla cannula rettale. Per l'applicazione 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 del farmaco e rimanere coricati per almeno 30 minuti. Una migliore efficacia del prodotto si ottiene trattenendo il farmaco il più a lungo possibile o, meglio, lasciandolo in sede per tutta la notte. Per tale motivo è preferibile che almeno una delle applicazioni giornaliere sia effettuata prima di coricarsi.

ARGONAL supposte

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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti riportati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità ai salicilati.

Grave compromissione della funzionalità epatica o renale.

Nefropatie gravi.

Ulcera peptica in fase attiva.

Ulcera duodenale.

Diatesi emorragica.

Bambini al di sotto dei due anni di età.

Non somministrare nelle ultime settimane di gravidanza e durante l'allattamento (vedi anche paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Con ARGONAL compresse, in pazienti che hanno una digestione gastrica eccezionalmente lenta o sono portatori di stenosi pilorica, si potrà talora avere una liberazione di mesalazina già nello stomaco con conseguente irritazione gastrica ed una perdita di efficacia del farmaco.

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.

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.

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

Il suo impiego andrà evitato nei pazienti con conclamata insufficienza renale. Si raccomanda una valutazione della funzionalità renale per tutti i pazienti prima di iniziare la terapia, e almeno due volte all'anno in corso di trattamento.

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

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

Pazienti con precedenti di reazioni avverse in seguito al trattamento con preparazioni contenenti sulfasalazina, devono essere mantenuti sotto stretta sorveglianza medica all'inizio di un ciclo di trattamento con ARGONAL. La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui ARGONAL causi reazioni di tolleranza acuta con crampi addominali, dolore addominale acuto, diarrea con sangue, febbre, cefalea grave e rash.

La mesalazina è stata associata a una sindrome di intolleranza acuta che potrebbe essere difficilmente distinguibile da una recidiva di malattia infiammatoria intestinale. Nonostante non sia ancora stabilita l'esatta frequenza, tali casi si sono verificati nel 3% dei pazienti nell'ambito di studi clinici controllati condotti su mesalazina oppure sulfasalazina. Fra i sintomi sono inclusi crampi, dolore addominale acuto e diarrea con sangue, talvolta febbre, cefalea ed eritema. Nel caso di sospetta sindrome da intolleranza acuta, è necessario interrompere il trattamento immediatamente.

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.

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.

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

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

Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con mesalazina sono state riportate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), inclusa la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN).

Il trattamento con mesalazina deve essere interrotto alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee gravi, come eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d' interazione

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

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

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

Può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree. Non si possono escludere interazioni con cumarinici, metotressato, probenecid, sulfpirazone, 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.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Un numero ridotto di gravidanze esposte indica che non vi 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 rilevante di mesalazina (2-4 g, per via orale) durante la gravidanza, è stata riportata insufficienza renale nel neonato.

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

ARGONAL 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 (vedi anche paragrafo 4.3).

Allattamento

L'acido N-acetil-5-aminosalicilico, e, in grado minore, mesalazina sono escreti nel latte materno.

Al momento sono disponibili soltanto limitate esperienze in corso di allattamento. Nei bambini possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea. Quindi ARGONAL deve essere utilizzato durante l'allattamento solo nel caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi. Se il neonato manifesta diarrea, l'allattamento deve essere sospeso.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Molto raro	$\leq 1/10000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetto indesiderato
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto raro	Conta ematica alterata (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia) anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Reazione di ipersensibilità quali esantema allergico, febbre da farmaci, sindrome simil-lupoide, pancolite
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
	Non comune	Sonnolenza, tremore
	Raro	Capogiro
	Molto raro	Neuropatia periferica
<i>Patologie cardiache</i>	Non comune	Tachicardia
	Molto raro	Pericardite, miocardite
<i>Patologie vascolari</i>	Comune	Ipertensione
	Non comune	Ipotensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche</i>	Molto raro	Reazioni polmonari allergiche e fibrotiche (comprese dispnea, tosse, broncospasmo, alveolite, eosinofilia polmonare, infiltrazione al polmone, polmonite, polmonite eosinofila e polmonite interstiziale)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Nausea, diarrea, distensione dell'addome
	Non comune	Epigastralgia, diarrea ematica, crampi e dolore

		addominale
	Raro	Flatulenza, vomito
	Molto raro	Pancreatite, pancreatite acuta
<i>Patologie epatobiliari</i>	Molto raro	Epatite, epatite colestatica Anomalie transitorie dei test di funzionalità epatica (aumento dei valori di transaminasi e colestasi) Colelitiasi
<i>Patologie della cute e del sistema sottocutaneo</i>	Non comune	Prurito
	Comune	Eruzione cutanea
	Raro	Fotosensibilità*
	Molto raro	Alopecia
	Non nota	Reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), Angioedema, sindrome di Stevens-Johnson (JSJ), necrolisi epidermica tossica (TEN)
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto raro	Mialgia, artralgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto raro	Compromissione della funzione renale compresa nefrite interstiziale acuta e cronica, sindrome nefrosica e insufficienza renale
	Non nota	nefrolitiasi**
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Molto raro	Oligospermia (reversibile)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Astenia, ipertensione
	Non comune	Affaticamento, edema della faccia
	Molto raro	Iperipertensione

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

**Vedere paragrafo 4.4. per ulteriori informazioni

*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 il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi a casi di sovradosaggio sono rari (ad es. suicidio premeditato con assunzione per via orale di una dose elevata di mesalazina) e non indicano tossicità renale o epatica.

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, incluso il monitoraggio della funzionalità renale. Non sono ipotizzabili casi di sovradosaggio a seguito di somministrazioni rettali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: acido aminosalicilico ed analoghi.

Codice ATC: A07EC02

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La mesalazina (acido 5-aminosalicilico o 5-ASA) è un farmaco di dimostrata utilità nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, essendo dotato di un effetto antiinfiammatorio topico sui tratti della mucosa intestinale interessati alle 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 biotici 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 ARGONAL contiene mesalazina in quantità equivalente a quella teoricamente disponibile dalla completa rottura del legame diazotato di 1 g di SASP; la cessione della mesalazina a livello dell'ileo terminale e del colon assicura un effetto antiinfiammatorio lungo tutto tale tratto.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

ARGONAL 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 rivestite di mesalazina 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 ARGONAL compresse gastroresistenti, in dose corrispondente a 2.4 g di Mesalazina, si ottiene un picco plasmatico di 1.3 µg/ml dopo 6 ore.

ARGONAL sospensione rettale e supposte rilasciano la mesalazina nella parte terminale dell'intestino. Presentano un assorbimento sistemico molto scarso, pari a circa il 10% della dose somministrata nei soggetti con forme infiammatorie intestinali in fase attiva ed agisce essenzialmente per effetto locale.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La mesalazina viene eliminata principalmente per via renale nelle urine. La clearance renale dell'acido acetil-5-aminosalicilico è di 201/ml/min. Circa il 20% di una dose di 1.6 g è ritrovato nelle urine delle 24 ore, quasi completamente in forma acetilata.

ARGONAL 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.

ARGONAL sospensione rettale e supposte sono preparati che permettono l'utilizzazione della mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) per via rettale, assicurando un pronto effetto antiinfiammatorio a livello delle lesioni ulcerative nella parte terminale dell'intestino.

ARGONAL, nelle sue varie confezioni, si caratterizza anche per una tollerabilità locale e generale particolarmente elevata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL50 della mesalazina dopo somministrazione orale nel ratto, è risultata essere di 4594 mg/kg. Nel cane, trattamenti cronici (1 anno) con compresse rivestite 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 del clisma è risultata buona con tutte le dosi studiate (sino a 6 g/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.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Comprese gastroresistenti da 400 mg e 800 mg: maltodestrina, povidone, **sodio lauril solfato**, **sodio amido glicolato**, talco, magnesio stearato, eudragit **sodio idrossido**, trietilcitrate, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, titanio biossido, polietilenglicole 6000

Sospensione rettale 2 g/50 ml e 4 g/100 ml: gomma adragante, gomma xantana, **sodio edetato**, **sodio metabisolfito**, **sodio benzoato**, **sodio acetato**, acqua.

Supposte 500 mg: gliceridi semisintetici

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Comprese gastroresistenti: 36 mesi

Sospensione rettale: 24 mesi

Supposte: 36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse gastroresistenti: blister accoppiato PVC/alluminio

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

Sospensione rettale: flacone di polietilene morbido contenente la sospensione rettale

- confezione da 7 contenitori monodose pronti per l'uso da 2 g/50 ml
- confezione da 7 contenitori monodose pronti per l'uso da 4 g/100 ml

Supposte: blister accoppiato PVC/PVC opaco

- confezione da 20 supposte da 500 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dicofarm S.p.A. - Via del Casale della Marcigliana, 29 - 00138 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ARGONAL 400 mg compresse gastroresistenti – 50 compresse gastroresistenti

A.I.C. n° 034254019

ARGONAL 800 mg compresse gastroresistenti – 24 compresse gastroresistenti

A.I.C. n° 034254021

ARGONAL 800 mg compresse gastroresistenti – 60 compresse gastroresistenti

A.I.C. n° 034254060

ARGONAL 2 g/50 ml sospensione rettale – 7 contenitori monodose

A.I.C. n° 034254033

ARGONAL 4 g/100 ml sospensione rettale – 7 contenitori monodose

A.I.C. n° 034254045

ARGONAL 500 mg supposte - 20 supposte

A.I.C. n° 034254058

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO