

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PENTASA 500 mg compresse a rilascio modificato

PENTASA 1g compresse a rilascio modificato

PENTASA 1 g granulato a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio modificato contiene: mesalazina (acido 5-amino-salicilico) 500 mg o 1 g.

Ogni bustina di granulato a rilascio prolungato contiene: mesalazina (acido 5-amino-salicilico) 1 g.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato, di forma rotonda, divisibili, con piccole macchie da bianco-grigio a marrone chiaro, linea di frattura ed impressione: 500 mg su un lato, PENTASA sull'altro.

Compresse a rilascio modificato di forma ovale, con piccole macchie da bianco-grigio a marrone chiaro, con impresso PENTASA su entrambi i lati.

Granulato a rilascio prolungato, di colore da bianco-grigio a bianco-marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colite ulcerosa. Morbo di Crohn.

Pentasa 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.

Adulti

Nella colite ulcerosa

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

Trattamento di mantenimento: la dose media è di 2g/die assunta in un'unica somministrazione (2 compresse o 2 bustine di granulato da 1 g oppure 4 compresse da 500 mg), oppure divisa in due somministrazioni giornaliere.

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 sei 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 somministrazioni separate. 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

Pentasa compresse o granulato non deve essere masticato.

Le compresse o le bustine 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. Pentasa può essere preso con acqua o yogurt.

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità ai salicilati.

Ultime settimane di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Grave compromissione della funzionalità epatica o renale.

Ulcera peptica in fase attiva.

Nefropatie gravi.

Bambini al di sotto dei due anni di età.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione del trattamento con Pentasa sia durante il trattamento di mantenimento inadeguato. L'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità comporta l'immediata sospensione della terapia. Con Pentasa 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.

Pentasa 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. La funzionalità renale deve essere regolarmente monitorata (es. creatinina sierica), specialmente durante la fase iniziale del trattamento. Un test delle urine deve essere eseguito prima e durante il trattamento, a giudizio del medico. 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.

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

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

Sono state segnalate raramente reazioni di ipersensibilità cardiaca alla mesalazina (mio e pericardite).

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 Pentasa. In associazione al trattamento con mesalazina sono state riportate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusa la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (NET). La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui Pentasa causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, diarrea con sangue, febbre e cefalea grave e/o la prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, come eruzione cutanea, lesioni della mucosa, o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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. Si consiglia di effettuare esami del sangue per la conta differenziale ematica all'inizio e durante il trattamento, a discrezione del medico. 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). Nel caso di sospetto di discrasia ematica, il trattamento dovrà essere interrotto.

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.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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. 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 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

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 acetil-mesalazina è stato trovato in concentrazioni simili nel plasma del cordone ombelicale e materno. 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, 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 Pentasa.

Ad oggi, nessun altro dato epidemiologico rilevante risulta disponibile.

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

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

Pentasa deve essere usato 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. La concentrazione di mesalazina nel latte materno è inferiore a quella del sangue materno mentre il metabolita, acetil-mesalazina, è in concentrazioni simili o maggiori. Al momento sono disponibili soltanto limitate esperienze in corso di allattamento. Non sono stati condotti studi controllati con Pentasa durante l'allattamento al seno. Nei bambini non possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea. Quindi, Pentasa 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.

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

Pentasa non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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 e reazioni avverse cutanee severe (SCAR), comprese la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), SJS e NET sono state riportate in associazione al trattamento con mesalazina (vedere paragrafo 4.4).

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 post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi secondo 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 ($< 1/10.000$)	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Disturbi del sangue come conta ematica alterata (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 quali esantema allergico, febbre da farmaci, sindrome simil-lupoide, pancolite, reazione anafilattica, eritema multiforme	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza, tremore	Capogiri	Neuropatia periferica	
Patologie cardiache		Tachicardia	Pericardite*, miocardite*		
Patologie vascolari	Ipertensione	Ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Reazioni polmonari allergiche e fibrotiche (inclusa dispnea, tosse, broncospasmo, alveoliti allergiche, eosinofilia polmonare, malattie polmonari interstiziali, infiltrazioni polmonari, polmoniti)	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea, Vomito, Flatulenza, Dolore addominale, Distensione dell'addome		Aumento dell'amilasi, Pancreatite acuta*	Pancreatite	
Patologie epatobiliari				Anomalie transitorie dei test di funzionalità epatica: aumento dei valori di transaminasi e colestasi e 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	Angioedema Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/ Necrolisi epidermica tossica (NET) Reazione

					indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Mialgia, artralgia	
Patologie renali e urinarie				Compromissione della funzione renale (compresa nefrite interstiziale* acuta e cronica, sindrome nefrotica, insufficienza renale), scolorimento delle urine	Nefrolitiasi** *
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Oligospermia (reversibile)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	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.

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

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

(***) Vedere il paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni

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

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'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.

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. Dal momento che PENTASA è un aminosalicilato, possono verificarsi sintomi di tossicità da salicilati. I sintomi di un sovradosaggio da salicilati sono ben noti in letteratura.

Non è noto un antidoto specifico e il trattamento in ambiente ospedaliero è sintomatico e di supporto ed include lavaggio gastrico, infusione venosa di soluzioni elettrolitiche e un attento monitoraggio della funzionalità renale.

5. PROPRIETA' 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

Caratteristiche generali della sostanza attiva

Disponibilità locale:

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

Pentasa bustine e compresse a rilascio modificato 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 Pentasa, 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 monosomministrazione 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	
	Cmax (ng/mL)	AUC 0-24 (h·ng/mL)	Cmax (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%.

Metabolismo

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 varia 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 Pentasa 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

Compresse: povidone, etilcellulosa, magnesio stearato, talco, cellulosa microcristallina.

Bustine: etilcellulosa, cellulosa microcristallina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

500 mg compresse a rilascio modificato: 3 anni.

1g compresse a rilascio modificato: 2 anni.

Granulato a rilascio prolungato: 2 anni. Dopo che le bustine sono aperte, il granulato è stabile per 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

500 mg compresse a rilascio modificato: Confezione da 50 compresse (5 blister in alluminio/poliammide-alluminio-polivinilcloruro).

1 g compresse a rilascio modificato:

Confezione da 60 compresse (6 blister da 10 alloggi ognuno in alluminio / alluminio).

Granulato a rilascio prolungato: Confezione da 50 bustine di granulato. Il granulato è contenuto in bustine in alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Ferring S.p.A.

Via C. Imbonati 18

20159 MILANO

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

500 mg compresse a rilascio modificato, 50 compresse: AIC n. 027130071

1 g compresse a rilascio modificato, 60 compresse: AIC n. 027130107

1 g granulato a rilascio prolungato, 50 bustine: AIC n. 027130083

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Pentasa 500 mg compresse a rilascio modificato 50 compresse: Registrazione 31 ottobre 1994 - Rinnovo autorizzazione giugno 2010

Pentasa 1 g compresse a rilascio modificato, 60 compresse: Registrazione Luglio 2013

Pentasa bustine 1g: Registrazione 22 ottobre 1998 - Rinnovo autorizzazione giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PENTASA 1 g supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni supposta contiene: mesalazina (acido 5-amino-salicilico) 1 g.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte di forma oblunga, con macchie da bianco a bruno chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Proctite ulcerosa sia nella fase attiva che per il mantenimento della remissione.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1 supposta al giorno.

Modo di somministrazione

Si consiglia l'evacuazione prima di applicare la supposta. Aprire il contenitore della supposta e introdurre con cura una supposta nel retto. Se la supposta viene espulsa entro 10 minuti se ne può applicare un'altra. Gettare il contenitore utilizzato.

4.3. Controindicazioni

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

Ipersensibilità ai salicilati.

Ultime settimane di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Grave compromissione della funzionalità epatica o renale.

Ulcera peptica in fase attiva.

Nefropatie gravi.

Bambini al di sotto dei due anni di età.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione del trattamento con Pentasa sia durante trattamento di mantenimento inadeguato. L'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità comporta l'immediata sospensione della terapia.

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.

Pentasa 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. La funzionalità renale deve essere regolarmente monitorata (es. creatinina sierica), specialmente durante la fase iniziale del trattamento. Un test delle urine deve essere eseguito prima e durante il trattamento, a giudizio del medico. 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 prodotti nefrotossici, come FANS e azatioprina, aumenta la necessità di frequenti controlli della funzionalità renale.

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

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

Sono state segnalate raramente reazioni di ipersensibilità cardiaca alla mesalazina (mio e pericardite).

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 Pentasa. In associazione al trattamento con mesalazina sono state riportate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusa la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (NET). La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui Pentasa causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, diarrea con sangue, febbre e cefalea grave e/o la prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee gravi, come eruzione cutanea, lesioni della mucosa, o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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. Si consiglia di effettuare esami del sangue per la conta differenziale ematica prima e durante il trattamento, a discrezione del medico. Il trattamento concomitante con mesalazina può aumentare il rischio di discrasia ematica in pazienti trattati con azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina (vedere paragrafo 4.5). Nel caso di sospetto di discrasia ematica, il trattamento dovrà essere interrotto.

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.

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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. 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

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 acetil-mesalazina è stato trovato in concentrazioni simili nel plasma del cordone ombelicale e materno.

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, 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 Pentasa.

Ad oggi, nessun altro dato epidemiologico rilevante risulta disponibile.

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

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

Pentasa deve essere usato 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. La concentrazione di mesalazina nel latte materno è inferiore a quella del sangue materno mentre il metabolita, acetil-mesalazina, è in concentrazioni simili o maggiori. Al momento sono disponibili soltanto limitate esperienze in corso di allattamento. Non sono stati condotti studi controllati con Pentasa durante l'allattamento al seno. Nei bambini non possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea. Quindi, Pentasa 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.

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

Pentasa non altera la capacità di guidare veicoli e/o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati più di frequente negli studi clinici sono stati: diarrea, nausea, dolore addominale, mal di testa, vomito ed eruzioni cutanee. Si possono verificare occasionalmente reazioni di ipersensibilità e febbre e reazioni avverse cutanee severe (SCAR), comprese la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), SJS e NET sono state riportate in associazione al trattamento con mesalazina (vedere paragrafo 4.4).

A seguito di somministrazione rettale possono manifestarsi reazioni locali quali prurito, fastidio al retto e urgenza.

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 post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi secondo 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 ($< 1/10.000$)	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Disturbi del sangue come conta ematica alterata (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 quali esantema allergico, febbre da farmaci, sindrome simil-lupoide, pancolite, reazione anafilattica, eritema multiforme	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza, tremore	Capogiri	Neuropatia periferica	
Patologie cardiache		Tachicardia	Pericardite*, miocardite*		
Patologie vascolari	Ipertensione	Ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Reazioni polmonari allergiche e fibrotiche (inclusa dispnea, tosse, broncospasmo, alveoliti allergiche, eosinofilia polmonare, malattie polmonari interstiziali, infiltrazioni polmonari, polmoniti)	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea, Vomito, Flatulenza, Dolore addominale, Distensione dell'addome		Aumento dell'amilasi, Pancreatite acuta*	Pancreatite	
Patologie epatobiliari				Anomalie transitorie dei test di funzionalità epatica: aumento dei valori di transaminasi e colestasi e	

				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	Angioedema, Sindrome di Stevens- Johnson (SJS)/ Necrolisi epidermica tossica (NET) Reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Mialgia, artralgia	
Patologie renali e urinarie				Compromissione della funzione renale (compresa nefrite interstiziale* acuta e cronica, sindrome nefrotica, insufficienza renale), scolorimento delle urine	Nefrolitiasi** *
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Oligospermia (reversibile)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, Piressia, Disturbo anale e irritazione al sito di applicazione, prurito, tenesmo	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.

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

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

(***) Vedere il paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni

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

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'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.

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. Dal momento che PENTASA è un aminosalicilato, possono verificarsi sintomi di tossicità da salicilati. I sintomi di un sovradosaggio da salicilati sono ben noti in letteratura.

Non è noto un antidoto specifico e il trattamento in ambiente ospedaliero è sintomatico e di supporto ed include lavaggio gastrico, infusione venosa di soluzioni elettrolitiche e un attento monitoraggio della funzionalità renale.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori intestinali, acido aminosalicilico 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

Caratteristiche generali della sostanza attiva

Disponibilità locale:

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

Pentasa supposte è stato studiato per agire sulla parte distale (retto) 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 dipendente dalla dose, dalla formulazione e dalla propagazione del farmaco a livello intestinale. Allo steady state, le urine di volontari sani dopo somministrazione di supposte con una dose giornaliera di 2 g (1g x2) mostrano che circa il 10 % 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%.

Metabolismo

La mesalazina è metabolizzata sia per via pre-sistemica dalla mucosa intestinale, sia per via sistemica nel fegato in N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina) 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 Pentasa 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.

5.3 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 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 embrionico, parto o sviluppo postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Polivinilpirrolidone, polietilenglicole 6000, magnesio stearato, talco.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, a temperatura ambiente, per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 28 supposte. Ogni supposta è confezionata in un contenitore in alluminio-polietilene/poliamide-alluminio.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.A.
Via C. Imbonati 18
20159 MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 g supposte, 28 supposte AIC n: 027130069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Registrazione 31 ottobre 1994 - Rinnovo autorizzazione 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PENTASA 4 g/100 ml sospensione rettale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni contenitore monodose da 100 ml contiene: mesalazina (acido 5-aminosalicilico) 4 g

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione rettale di colore da bianco a giallo chiaro con un valore di pH compreso tra 4.4 e 5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Colite ulcerosa nella localizzazione a livello retto-sigmoideo.

Pentasa 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.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti di età superiore ai 15 anni:

un contenitore monodose la sera prima di coricarsi per 2-3 settimane.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

E'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.

4.3. Controindicazioni

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

Ipersensibilità ai salicilati.

Ultime settimane di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Grave compromissione della funzionalità epatica o renale.

Ulcera peptica in fase attiva.

Nefropatie gravi.

Bambini al di sotto dei due anni di età.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione del trattamento con Pentasa sia durante il trattamento di mantenimento inadeguato. L'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità comporta l'immediata sospensione della terapia.

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.

Pentasa 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. La funzionalità renale deve essere regolarmente monitorata (es. creatinina sierica), specialmente durante la fase iniziale del trattamento. Un test delle urine deve essere eseguito prima e durante il trattamento, a giudizio del medico. 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.

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

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

Sono state segnalate raramente reazioni di ipersensibilità cardiaca alla mesalazina (mio e pericardite).

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 Pentasa. In associazione al trattamento con mesalazina sono state riportate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusa la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (NET). La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui Pentasa causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, diarrea con sangue, febbre e cefalea grave e/o la prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee gravi, come eruzione cutanea, lesioni della mucosa, o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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. Si consiglia di effettuare esami del sangue per la conta differenziale ematica prima e durante il trattamento, a discrezione del medico. Il trattamento concomitante con mesalazina può aumentare il rischio di discrasia ematica in pazienti trattati con azatioprina o 6-mercaptopurina o tioguanina (vedere paragrafo 4.5). Nel caso di sospetto di discrasia ematica, il trattamento dovrà essere interrotto.

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.

Pentasa sospensione rettale contiene sodio metabisolfito: raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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. 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 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

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 acetil-mesalazina è stato trovato in concentrazioni simili nel plasma del cordone ombelicale e materno. 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, 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 Pentasa.

Ad oggi, nessun altro dato epidemiologico rilevante risulta disponibile.

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

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

Pentasa deve essere usato 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. La concentrazione di mesalazina nel latte materno è inferiore rispetto a quella del sangue materno, mentre il metabolita, acetil-mesalazina è in concentrazioni simili o maggiori. Al momento sono disponibili soltanto limitate esperienze in corso di allattamento. Non sono stati condotti studi controllati con Pentasa durante l'allattamento al seno. Nei bambini non possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea. Quindi, Pentasa 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.

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

Pentasa non altera la capacità di guidare veicoli e/o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

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, reazioni avverse cutanee severe (SCAR), comprese la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), SJS e NET sono state riportate in associazione al trattamento con mesalazina (vedere paragrafo 4.4).

In seguito alla somministrazione rettale possono verificarsi reazioni locali come prurito, disturbi rettali e urgenza.

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 post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi secondo 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 ($< 1/10.000$)	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Disturbi del sangue come conta ematica alterata (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 quali esantema allergico, febbre da farmaci, sindrome simil-lupoide, pancolite, reazione anafilattica, eritema multiforme	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza, tremore	Capogiri	Neuropatia periferica	
Patologie cardiache		Tachicardia	Pericardite*, miocardite*		
Patologie vascolari	Iperensione	Ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Reazioni polmonari allergiche e fibrotiche (inclusa dispnea, tosse, broncospasmo, alveoliti allergiche, eosinofilia polmonare, malattie polmonari interstiziali, infiltrazioni polmonari, polmoniti)	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea, Vomito, Flatulenza,		Aumento dell'amilasi, Pancreatite acuta*	Pancreatite	

	Dolore addominale, Distensione dell'addome				
Patologie epatobiliari				Anomalie transitorie dei test di funzionalità epatica: aumento dei valori di transaminasi e colestasi e 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	Angioedema, Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/ Necrolisi epidermica tossica (NET) Reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Mialgia, artralgia	
Patologie renali e urinarie				Compromissione della funzione renale (compresa nefrite interstiziale* acuta e cronica, sindrome nefrotica, insufficienza renale), scolorimento delle urine	Nefrolitiasi** *
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Oligospermia (reversibile)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, Piressia, Disturbo anale e irritazione al sito di applicazione, prurito, tenesmo	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.

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

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

(***) Vedere il paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni

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

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'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.

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. Dal momento che PENTASA è un aminosalicilato, possono verificarsi sintomi di tossicità da salicilati. I sintomi di un sovradosaggio da salicilati sono ben noti in letteratura.

Non è noto un antidoto specifico e il trattamento in ambiente ospedaliero è sintomatico e di supporto ed include lavaggio gastrico, infusione venosa di soluzioni elettrolitiche e un attento monitoraggio della funzionalità renale.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori intestinali, acido aminosalicilico ed 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.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali della sostanza attiva

Disponibilità locale:

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

Pentasa enema 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 dell'enema con una dose giornaliera di 2 g (1g x2) 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%.

Metabolismo

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 Pentasa 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.

5.3 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

Disodio edetato diidrato
E223 sodio metabisolfito
Sodio acetato triidrato
Acido cloridrico concentrato (aggiustatore di pH)
Acqua depurata

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di Validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare o congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

La sospensione rettale di Pentasa è contenuta in un flacone da 100 ml di polietilene a bassa densità, dotato di una valvola per l'applicazione rettale.

Ciascun contenitore monodose è protetto da un involucro sigillato in alluminio.

Scatola da 7 contenitori monodose da 4 g di mesalazina in 100 ml di sospensione.

L'astuccio contiene anche 7 sacchetti da utilizzare quali guanti protettivi per l'applicazione del contenitore monodose e la sua successiva eliminazione.

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.

Agitare bene il flacone subito prima dell'uso. Il flacone è protetto da un foglio di alluminio e deve essere usato immediatamente dopo l'apertura.

Rompere l'estremità superiore della cannula e ruotarla completamente di 360°.

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.A.
Via C. Imbonati 18
20159 MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

4 g/100 ml sospensione rettale, 7 contenitori monodose: AIC n. 027130044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Registrazione 9 marzo 1991 - Rinnovo autorizzazione giugno 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO