



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ASALEX 400 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato

ASALEX 800 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato

ASALEX 2 g/60 ml sospensione rettale

ASALEX 4 g/60 ml sospensione rettale

ASALEX 1,5 g granulato per sospensione rettale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ASALEX 400 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato

Una compressa contiene:

Principio attivo: mesalazina 400 mg

ASALEX 800 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato

Una compressa contiene:

Principio attivo: mesalazina 800 mg.

ASALEX 2 g/60 ml sospensione rettale

Un flacone da 60 ml contiene: Principio attivo: Mesalazina 2 g.

ASALEX 4 g sospensione rettale

Un flacone da 60 ml contiene: Principio attivo: Mesalazina 4 g.

ASALEX 1,5 g granulato per sospensione rettale.

Una bustina monodose contiene:

Principio attivo: mesalazina 1,50 g.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti a rilascio prolungato, sospensione rettale, granulato per sospensione rettale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ASALEX compresse: colite ulcerosa, morbo di Crohn, flogosi idiopatiche intestinali acute e croniche localizzate nell'ileo distale e nel colon. **ASALEX sospensione rettale e granulato per sospensione rettale:** colite ulcerosa, flogosi idiopatiche intestinali acute e croniche a localizzazione rettosigmoidea. ASALEX è indicato sia nel trattamento delle fasi attive della malattia, sia nella prevenzione delle recidive. Nella fase attiva di grado severo è consigliabile l'associazione con trattamento cortisonico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ASALEX compresse gastroresistenti a rilascio modificato. Negli adulti la dose media è di 2 compresse da 400 mg, oppure di 1 compressa da 800 mg, tre volte al giorno. Nelle fasi acute si può aumentare la dose fino a 10 compresse da 400 mg o 5 compresse da 800 mg al giorno, secondo il parere del medico. Le compresse di ASALEX vanno ingerite intere (non frazionate né masticate) con un sorso d'acqua e lontano dai pasti. In caso di primo trattamento è opportuno raggiungere la posologia piena dopo qualche giorno di trattamento, incrementando gradualmente il dosaggio. La durata del trattamento nelle fasi attive è di 4-6 settimane. Nei trattamenti a lungo termine, per prevenire le recidive, il dosaggio quotidiano da osservare deve essere stabilito dal medico, secondo le condizioni del paziente e l'evoluzione della malattia. Si dispone di una limitata documentazione per gli effetti nei bambini (6-18 anni). **Bambini di 6 anni e oltre:** • malattia in fase attiva: da definirsi individualmente, a partire da 30-50 mg/kg/die in dosi frazionate. Dose massima: 75 mg/kg/die in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 4 g/die (dose massima nell'adulto). • trattamento di mantenimento: da definirsi individualmente, a partire da 15-30 mg/kg/die in dosi frazionate. La dose totale non deve superare i 2 g/die (dose raccomandata nell'adulto). In generale, si raccomanda di somministrare ai bambini fino ad un peso corporeo di 40 kg metà della dose dell'adulto e la normale dose dell'adulto a quelli sopra i 40 kg. **ASALEX sospensione rettale.** 4 g: 1 clistere al giorno, alla sera prima di coricarsi. Cicli di trattamento di 2-3 settimane. Successivamente 1 clistere ogni 2 giorni. 2 g: 1 clistere due volte al giorno, al mattino e alla sera. Nel trattamento di mantenimento e nella prevenzione delle recidive 1 clistere al giorno alla sera prima di coricarsi. **Istruzione per l'uso del clistere:** agitare il flacone prima dell'uso. Assumere la posizione migliore per l'applicazione, coricati sul fianco sinistro, la gamba sinistra estesa e la gamba destra leggermente piegata; introdurre delicatamente la cannula nel retto e comprimere poco alla volta il flacone. Ad applicazione ultimata, gettare il flacone e la cannula. Mantenere la stessa posizione per almeno 30 minuti per assicurare una buona distribuzione della sospensione nell'intestino. Il clistere va trattenuto per almeno 8 ore. La risposta terapeutica è ottimale quando l'applicazione è effettuata dopo evacuazione dell'intestino. Si ha poca esperienza e si dispone solo di documentazione limitata per gli effetti nei bambini. **ASALEX granulato per sospensione rettale.** Schema medio di posologia per adulti nella fase attiva, salvo diverso parere medico: un clistere da 1,5 g (una bustina) di mesalazina due volte al giorno, mattina e sera, oppure un clistere da 3 g (due bustine) di mesalazina al giorno, la sera prima di coricarsi. Per la preparazione del clistere,

introdurre nel flacone graduato annesso alla confezione la dose di mesalazina prescritta, 1,5 g oppure 3 g (il contenuto di una oppure due bustine di granulato) e portare a volume di 100 ml con acqua del rubinetto tiepida o fredda. Avvitare quindi la cannula rettale al flacone e agitare circa un minuto, per ottenere una sospensione omogenea. Il clistere è così pronto per essere somministrato. Il clistere va praticato con l'intestino libero da feci. Per ottenere un migliore risultato terapeutico è consigliabile che il paziente rimanga sdraiato per almeno 30 minuti, ruotando il corpo sul fianco destro e sinistro al fine di favorire il contatto del medicamento su una più estesa superficie della mucosa intestinale. In ogni caso il clistere dovrà essere trattenuto per il maggior tempo possibile. Nei pazienti che trovassero difficoltà a trattenere i clisteri da 100 ml, si consiglia di iniziare il trattamento con un volume minore, per esempio 50 ml, seguendo la graduazione incisa sul flacone. Per i bambini al di sopra dei due anni d'età, dosi proporzionalmente ridotte, a giudizio del medico. La durata del trattamento nelle fasi attive è di 4-6 settimane. Durante la remissione della malattia, che richiede una cura di mantenimento di lunga durata per prevenire le recidive, la frequenza e il dosaggio di ASALEX, granulato per sospensione rettale, saranno determinati dal medico. Si ha poca esperienza e si dispone solo di documentazione limitata per gli effetti nei bambini.

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. Ulcera peptica in fase attiva. Nefropatie gravi. Bambini al di sotto dei due anni d'età. Evitare l'uso del prodotto durante le ultime settimane di gravidanza (vedi 4.6). Evitare l'uso delle compresse nei bambini di età inferiore a 6 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione del trattamento con ASALEX sia durante trattamento di mantenimento inadeguato. Con ASALEX 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. ASALEX sospensione rettale in clisteri pronti contiene sodio solfito; tale sostanza può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo. La formulazione di ASALEX granulato per sospensione rettale non contiene metabisolfito, quindi il suo impiego esclude i rischi di reazioni allergiche notoriamente provocate da questo composto. Si raccomanda cautela nell'uso in pazienti con compromissione della funzionalità epatica e in soggetti in trattamento con ipoglicemizzanti orali, diuretici, cumarinici e corticosteroidi. ASALEX 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 funzione 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 ASALEX. L'uso prolungato del prodotto può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. Pazienti con precedenti di reazioni avverse in seguito a trattamento con preparazioni contenenti sulfasalazina, devono essere mantenuti sotto stretta sorveglianza medica all'inizio di un ciclo di trattamento con ASALEX. La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui ASALEX causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, diarrea con sangue, febbre, cefalea grave e rash. A seguito di trattamento con mesalazina, sono stati segnalati rari casi di discrasie ematiche gravi. Nel caso in cui il paziente sviluppasse emorragie di non chiara eziologia, ematomi, porpora, anemia, febbre oppure mal di gola, dovranno essere condotte indagini ematologiche. Nel caso di sospetto di discrasia ematica, il trattamento dovrà essere interrotto. Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca. Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Evitare la somministrazione contemporanea di ASALEX compresse e di lattulosio o 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 degli effetti mielosoppressivi di azatioprina, o 6-mercaptopurina o tioguanina. Può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree. Non si possono escludere interazioni con cumarinici, metotressato, probenecid, sulfipirazone, spironolattone,

furoseme e rifampicina. La co-somministrazione con anticoagulanti cumarinici quale ad esempio warfarin, può determinare una diminuzione della attività anticoagulante. Il tempo di protrombina deve essere monitorato attentamente, se tale associazione non può essere evitata. 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. Nei casi di colite severa, in cui si ravvisi l'opportunità, un trattamento sistemico con corticosteroidi può essere vantaggiosamente associato a ASALEX per via topica. Vedere anche il paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza. I dati relativi all'uso di mesalazina in gravidanza sono in numero limitato. Un numero ridotto di gravidanze esposte indica che non vi siano effetti avversi di mesalazina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Ad oggi, nessun altro dato epidemiologico rilevante risulta disponibile. In un singolo caso, in seguito a somministrazione a lungo termine di dosi elevate di mesalazina (2-4 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 embrio-fetale, al parto o allo sviluppo postnatale. ASALEX deve essere utilizzato durante la gravidanza solo nel caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi. L'uso dei preparati andrà comunque evitato nelle ultime settimane di gravidanza.

Allattamento. L'acido N-acetil-5-aminosalicilico e, in grado minore, mesalazina sono escreti nel latte materno. Al momento sono disponibili soltanto limitate esperienze in corso di allattamento. Nei bambini non possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea. Quindi, ASALEX deve essere utilizzato durante l'allattamento solo nel caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi. Se il bambino sviluppa diarrea l'allattamento deve essere sospeso.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

molto comune	≥ 1/10,
comune	≥ 1/100, < 1/10,
non comune	≥ 1/1.000, < 1/100,
raro	≥ 1/10.000, < 1/1.000,
molto raro	≤ 1/10.000,
non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati di disponibili.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Conta ematica alterata (Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia) anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia)
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità quali esantema allergico, febbre da farmaci, sindrome del lupus eritematosus, pancolite
Patologie del sistema nervoso	Comune Non comune Raro Molto raro	Cefalea Sonnolenza, tremore Capogiro Neuropatia periferica
Patologie cardiache	Non comune Molto raro	Tachicardia Pericardite, miocardite
Patologie vascolari	Comune Non comune	Ipertensione Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Reazioni polmonari allergiche e fibrotiche (comprese dispnea, tosse, broncospasmo, alveolite, eosinofilia polmonare, infiltrazione al polmone, polmonite)
Patologie gastrointestinali	Comune Non comune Raro Molto raro	Nausea, diarrea, distensione dell'addome Dolore addominale Flatulenza, vomito Pancreatite, Pancreatite acuta

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite, epatite colestatica Anomalie transitorie dei test di funzionalità epatica (aumento dei valori di transaminasi e colestasi) Colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune Comune Molto raro Non nota	Prurito Eruzione cutanea Alopecia Angioedema
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Compromissione della funzione renale compresa nefrite interstiziale acuta e cronica e insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Oligospermia (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non comune	Astenia, Piressia Affaticamento, Edema della faccia

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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. In caso si verificasse dopo somministrazione delle compresse, ricorrere a lavaggio gastrico e infusione di soluzioni elettrolitiche. Non sono ipotizzabili casi di sovradosaggio a seguito di somministrazione rettale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiinfiammatori intestinali - acido aminosalicilico ed analoghi, codice ATC: A07EC02.

L'utilità terapeutica della mesalazina (acido 5-aminosalicilico o 5-ASA) nel trattamento delle malattie infiammatorie idiopatiche intestinali, acute e croniche (coliti e proctiti ulcerose, morbo di Crohn) può ormai considerarsi un'acquisizione di grande rilevanza clinica. In queste patologie la mesalazina svolge un'efficace azione antinfiammatoria esclusivamente topica, mentre risulta inattiva e potenzialmente nefrotossica per via sistemica. La mesalazina è il metabolita attivo della salazosulfapiridina (SASP), un azocomposto da decenni impiegato nelle malattie infiammatorie del colon. Per esplicitare la sua attività locale, la mesalazina deve pervenire direttamente a contatto della mucosa intestinale interessata dal processo patologico: ileo distale e colon, senza venire assorbita durante il transito nel tratto GI superiore. Per raggiungere questo scopo è stato necessario ricorrere a particolari tecniche di rivestimento protettivo, per consentire al farmaco un transito indenne attraverso stomaco e intestino tenue e la sua liberazione nell'ileo distale e nel colon, dove la sua azione topica deve essere esplicata. La necessità del rivestimento gastroentero-protettivo s'impone solo quando la mesalazina deve essere assunta per via orale in compresse. Per le formulazioni destinate alla via rettale non occorre alcuna protezione. Le formulazioni di ASALEX rispondono razionalmente al trattamento farmacologico della malattia infiammatoria intestinale, soprattutto in funzione della localizzazione e dello stadio del fenomeno morboso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per via orale, ASALEX compresse gastroresistenti, a cessione pH dipendente, attraversa indenne la parte superiore dell'intestino e rilascia il principio attivo nei segmenti interessati dalla malattia, ileo distale e colon, in cui il pH è superiore a 6,5. Le compresse, per il loro particolare rivestimento, si disgregano solo in un ambiente a pH >6,5 nell'ileo e nel colon. L'assorbimento di mesalazina è di modesta entità, con evidenza di livelli plasmatici medi di 1,3 mcg/ml dopo somministrazione di 6 compresse. La sostanza viene eliminata con le feci, mentre la quota assorbita passa nelle urine come N-acetil-derivato. L'acido

N-acetil-5-aminosalicilico si lega alle proteine plasmatiche per circa l'80%, ha un'emivita di circa 6 ore e una clearance renale di 200-300 ml/min. La mesalazina somministrata per via rettale raggiunge per diffusione retrograda le mucose intestinali interessate al processo flogistico, sulle quali agisce direttamente per effetto topico. L'assorbimento in circolo è piuttosto limitato (20-30%); il farmaco è metabolizzato rapidamente, sia a livello presistemico che sistemico, per dare l'N-acetil-derivato. In circolo il prodotto è stato rintracciato prevalentemente come metabolita (circa l'80% della quota assorbita); le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono tra l'8ª e la 10ª ora, con le supposte, e tra la 4ª e l'8ª ora con i clisteri; alla 24ª ora sono presenti in circolo solo tracce. La frazione assorbita è eliminata per via urinaria, come metabolita N-acetilato (90% nelle 24 ore). Per somministrazione protratta, non si osserva accumulo di mesalazina in circolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL50 dopo somministrazione orale nel ratto è superiore a 2.000 mg/kg. Nel ratto e nel cane sono ben tollerate dosi orali fino a 150 mg/kg e 500 mg/kg per periodi di trattamento di 6 mesi. La somministrazione rettale del prodotto presenta buona tollerabilità locale. La mesalazina non esercita effetti sulla fertilità e non ha mostrato attività mutagenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Comprese gastroresistenti a rilascio prolungato da 400 mg: cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, amido di mais, povidone, mannitolo, acido metacrilico - metile metacrilato copolimero (1:2), silice colloidale anidra, magnesio stearato, talco, trietilcitrate, titanio diossido, ferro ossido rosso (E172). **Comprese gastroresistenti a rilascio prolungato da 800 mg:** cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, amido di mais, povidone, mannitolo, acido metacrilico - metile metacrilato copolimero (1:2), silice colloidale anidra, magnesio stearato, talco, trietilcitrate, titanio diossido, ferro ossido rosso (E172). **Sospensione rettale da 2 e 4 g:** gomma xantano, acido citrico, sodio citrato, metile p-idrossibenzoato, sodio solfito, propile p-idrossibenzoato, acqua depurata. **Granulato per sospensione rettale:** cellulosa microcristallina, povidone, simeticone.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Comprese, sospensione rettale, granulato per sospensione rettale: 2 anni. La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Comprese gastroresistenti a rilascio prolungato: blister PVC/alluminio.

Astuccio di 60 compresse da 400 mg

Astuccio di 60 compresse da 800 mg - € 24,19

Sospensione rettale: flacone opaco in polietilene con capsula a pressione in polipropilene. Accessori: cannula rettale in evatene. Astucci in cartone.

Scatola di 7 flaconi per clisteri da 2 g - € 24,46

Scatola di 7 flaconi per clisteri da 4 g - € 35,94

Granulato per sospensione rettale: buste di granulato con annesso flacone graduato in plastica soffice per la preparazione e la somministrazione di clisteri e 20 cannule rettali monouso.

Scatola di 20 bustine di granulato da 1,5 g - € 65,89

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

CHIESI FARMACEUTICI SpA, - Via Palermo 26/A - 43122 Parma.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI

- ASALEX 2 g sospensione rettale - 7 flaconi per clisteri 60 ml: 027122062.
- ASALEX 4 g sospensione rettale - 7 flaconi per clisteri 60 ml: 027122098.
- ASALEX 400 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato 60 compresse: 027122100.
- ASALEX 800 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato 60 compresse: 027122124.
- ASALEX granulato per sospensione rettale - 20 bustine: 027122112.

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

ASALEX sospensione rettale da 2 e 4 g:

ASALEX compresse gastroresistenti a rilascio prolungato: da 400 e 800 mg, granulato per sospensione rettale:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2014.

Classe A.