

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mesalazina Alfasigma 400 mg comprimate gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat gastrorezistent conține: mesalazină (acid-5-aminosalicilic) 400 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Mesalazina Alfasigma se prezintă sub formă de comprimate rotunde, biconvexe, de culoare roșie, cu diametrul de 10 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Colită ulceroasă

Este indicată pentru exacerbările de intensitate mică și medie și pentru tratamentul de întreținere.

Boală Crohn

Este indicată în tratamentul acut și de întreținere al remisiunii.

Mesalazina Alfasigma este indicată atât în tratamentul fazei active cât și în prevenirea recidivelor. Dacă faza activă este severă este indicată asocierea de Mesalazina Alfasigma cu corticoizi.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

La adulți doza medie este de 2 comprimate a 400 mg de trei ori pe zi. În faza acută se poate crește doza până la 10 comprimate de 400 mg pe zi, în funcție de recomandarea medicului. Comprimatele de Mesalazina Alfasigma trebuie înghițite întregi (nu fracționate sau masticate) cu un pahar de apă și la distanță de mese. În cazul primului tratament este recomandat să se înceapă tratamentul cu o doză scăzută și se crește treptat câteva zile până se ajunge la doza zilnică recomandată. Durata tratamentului în faza activă este de 4-6 săptămâni.

În cazul tratamentului de lungă durată pentru a preveni recidivele, doza zilnică de Mesalazina Alfasigma comprimate gastrorezistente trebuie stabilită de medic în funcție de condițiile pacientului și evoluția bolii.

Doza ce se recomandă adulților poate fi utilizată și la persoanele vârstnice mai puțin la cei cu funcție renală afectată (vezi 4.4).

Există documentație insuficientă privind efectele asupra copiilor (cu vârstă cuprinsă între 6-18 ani).

Copii cu vârstă de 6 ani sau mai mari

- Faza activă a bolii: A se determina individual, începându-se cu 30-50 mg/kg/zi în doze divizate. Doza maximă: 75 mg/kg/zi în doze divizate. Doza totală să nu depășească 4 g/zi (doza maximă pentru adulți).
- Tratament de menținere: A se determina individual, începându-se cu 15-30 mg/kg/zi în doze divizate. Doza totală să nu depășească 2 g/zi (doza recomandată pentru adulți).

La copiii cu o greutate de până la 40 kg este în general recomandată jumătate din doza pentru adulți, iar la copiii peste 40 kg se recomandă doza pentru adulți.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la mesalazină, salicilați sau la oricare dintre excipienți.

Ulcer peptic în faza activă.

Insuficiență renală severă (RFG sub 20 ml/min).

Insuficiență hepatică severă.

A se evita utilizarea la copii sub 6 ani.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pot apărea recidive ale simptomatologiei obiectivă sau subiectivă atât după întreruperea tratamentului cu Mesalazina Alfasigma cât și în cazul tratamentului neadecvat de întreținere.

În cazul pacienților cu o digestie gastrică excesiv de lentă sau cei cu stenoză pilorică, poate avea loc o eliberare de 5-ASA în stomac, cu apariția iritației gastrice și o pierdere a eficacității.

Precauții speciale trebuie luate la pacienții cu tulburări renale și hepatice sau la cei care sunt sub tratament cu hipoglicemiante orale, diuretice, anticoagulante cumarinice și corticosteroizi.

Utilizarea prelungită a medicamentului poate determina apariției fenomenelor de sensibilizare.

A se evita la pacienții cu insuficiență renală.

#### Afecțiuni renale

În timpul tratamentului cu mesalazină s-au raportat nefrite interstițiale. Mesalazina Alfasigma va fi utilizată cu extremă precauție la pacienții la care s-a confirmat insuficiența renală medie sau moderată. Înaintea tratamentului și periodic (la 3 luni în primul an și la 6 luni în următorii 4 ani, apoi anual) în timpul tratamentului cu mesalazina în particular în prima lună, în funcție de istoricul individual se va monitoriza funcția renală a pacienților (prin determinarea nivelului de creatinină serică). Medicul va lua în considerare factorii de risc înainte și în timpul tratamentului, durata și severitatea bolii ca și celelalte afecțiuni de care suferă pacientul.

Dacă apare deshidratarea, normalizarea balanței hidrice și electrolitice va fi restabilită cât de curând posibil.

Dacă funcția renală este afectată se va opri tratamentul cu mesalazină (vezi de asemenea 4.3).

Au fost raportate cazuri de nefrolitiază la utilizarea mesalazinei, inclusiv calculi cu un conținut de mesalazină în proporție de 100%. Se recomandă asigurarea unui aport adecvat de lichide în timpul tratamentului.

#### Discrazia sanguină

După administrarea mesalazinei s-au raportat foarte rar discrazia sanguină. Investigațiile hematologice trebuie efectuate înainte de inițierea terapiei, în funcție de recomandarea medicului, sau imediat dacă pacientul prezintă sângerări inexplicabile, echimoze, purpură, anemie, febră sau dureri de gât.

Tratamentul va fi oprit dacă există o suspiciune sau dacă a apărut discrazia sanguină.

Mai există o atenționare legată de pacienții cu antecedente de sensibilitate la sulfazalazină – tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere la acești pacienți și se oprește imediat tratamentul dacă apar simptome de intoleranță precum durere abdominală, febră, cefalee severă sau erupție cutanată).

#### Reacții adverse cutanate severe

În asociere cu tratamentul cu mesalazină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), printre care reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET).

Tratamentul cu mesalazină trebuie întrerupt la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, cum ar fi erupții cutanate, leziuni ale mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Mesalazina poate provoca colorarea în roșu-marونیu a urinei după contactul cu înălbitor cu hipoclorit de sodiu (de exemplu, în toaletele curățate cu hipoclorit de sodiu prezent în anumiți înălbitori).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

A se evita administrarea concomitentă a Mesalazina Alfasigma comprimate cu lactuloza sau cu alte medicamente care scad pH-ul în colon deoarece pot împiedica eliberarea principiului activ din comprimate.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente nefrotoxice, ca AINS și azathioprina, pot crește riscul reacțiilor adverse renale (vezi, de asemenea, 4.4).

Mesalazina scade absorbția digoxinei.

Mesalazina poate crește efectul imunosupresiv al azatioprinei și 6-mercaptipurinei. Hemoleucograma, în special numărul leucocitelor și limfocitelor, trebuie monitorizată periodic, mai ales la inițierea unei astfel de terapii combinate.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Date pe un număr limitat de paciente însărcinate indică faptul că nu există efecte adverse ale Mesalazinei asupra sarcinii sau sănătății fătului/nou născutului. Până în prezent nu sunt disponibile date epidemiologice. În cazul studiilor pe animale nu au apărut efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina/dezvoltarea embriofetală, nașterea sau dezvoltare postnatală (vezi pct. 5.3). Mesalazina trebuie folosită în timpul sarcinii doar dacă beneficiul potențial depășește riscurile posibile.

N-acetil-mesalazina și în mai mică măsură mesalazina, se excretă în lapte. Până în prezent există o experiență limitată la femei care alăptează. Nu pot fi excluse reacțiile de hipersensibilitate precum diareea. Astfel, mesalazina trebuie folosită în timpul alăptării doar dacă beneficiul potențial depășește riscul posibil. Dacă sugarul dezvoltă diaree, alăptarea trebuie întreruptă.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Mesalazina Alfasigma are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### **Tulburări gastro-intestinale**

Reacții adverse mai puțin frecvente ( $\geq 1/1,000$  și  $< 1/100$ ): greață, diaree, dureri abdominale, vărsături (exacerbarea bolii, pancreatită)

##### **Tulburări ale sistemul nervos**

Reacții adverse rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ):-cefalee, neuropatie periferică, (vertij)

##### **Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și ale osului**

Reacții adverse rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ):-mialgie, artralgie (sindrom lupus-like cu pericardită sau pleuro-pericardită ca simptome principale și artralgie, erupții cutanate)

##### **Tulburări ale sistemului imunitar**

Reacții adverse rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ):-erupții cutanate, prurit și alte reacții de hipersensibilitate cum ar fi: febra și pancreatită

##### **Tulburări hematologice și limfatice**

Reacții adverse rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ): modificări ale numărului de elemente figurate sanguine ca anemie aplastică, agranulocitoză, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie (pancitopenie, deprimarea măduvei hematogene).

### **Tulburări cardiace**

Reacții adverse rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ): pericardite și miocardite.

### **Tulburări hepatobiliare**

Reacții adverse rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ): modificări tranzitorii ale parametrilor funcției hepatice (creșterea transaminazelor), hepatite.

### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Reacții adverse rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ): fotosensibilitate\*

Cu frecvență necunoscută: Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET).

\*Fotosensibilitate

S-au raportat reacții mai severe la pacienții cu afecțiuni cutanate preexistente, cum ar fi dermatită atopică și eczemă atopică.

### **Tulburări renale și ale căilor urinare**

Reacții adverse rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ): afectarea funcției renale incluzând nefrita interstițială acută sau cronică și insuficiența renală; această reacție este reversibilă la întreruperea tratamentului (insuficiență renală, care poate fi reversibilă la oprirea tratamentului, sindrom nefrotic, nefrită interstițială)

Cu frecvență necunoscută: nefrolitiază\*

\*Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4

### **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**

Similar tuturor salicilaților s-au raportat următoarele reacții de hipersensibilitate:

Rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ): pneumonie eozinofilică

Foarte rar ( $\geq 1/100,000$  și  $< 1/10,000$ ): pneumonii interstițiale (bronhospasm)

Rezumatul profilului de siguranță

În asociere cu tratamentul cu mesalazină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), printre care reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.4).

La apariția reacțiilor de hipersensibilitate este necesară întreruperea imediată a tratamentului.

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

În principiu, se așteaptă ca simptomele și semnele supradozajului să fie asemănătoare cu intoxicația cu salicilați: dezechilibru acido-bazic mixt acidoză-alkaloză, edem pulmonar, deshidratare ca rezultat a transpirațiilor abundente, vărsături și hipoglicemie.

În cazul apariției supradozajului se recurge la spălături gastrice și administrarea de soluții perfuzabile electrolitice. Nu se cunoaște un antidot specific.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare intestinale, codul ATC: A07EC02

Eficacitatea antiinflamatoare a mesalazinei în afecțiunile inflamatorii ale colonului se bazează pe efectul topic, în timp ce administrarea iv este inactivă și cu potențial nefrototoxic.

Mesalazina este un metabolit activ a Salazopirinei (SASP), un compus azoic utilizat în trecut în tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale colonului.

Pentru a avea acțiune topică, mesalazina trebuie să intre în contact direct cu membrana mucoasei intestinale afectate de procese patologice în intestinul distal și colon, evitând absorbția în partea superioară a tractului gastro-intestinal.

Aceast obiectiv a fost atins prin utilizarea unei pelicule protectoare dependente de pH ce acoperă comprimatele permițând medicamentului să treacă intact prin stomac și intestinul subțire cu eliberarea mesalazinei la locul acțiunii: ileonul distal și colon.

S-a demonstrat că mesalazina inhibă migrarea macrofagelor intestinale stimulate de  $LTB_4$  iar acest lucru reduce inflamația intestinală. Este inhibată producția de leukotriene proinflamatorii ( $LTB_4$  și 5-HETE) în macrofagele din peretele intestinal. În studii, mesalazina inhibă și ciclooxigenaza, inhibând astfel eliberarea de tromboxan  $B_2$  și prostaglandină  $E_2$ , dar semnificația clinică a acestui efect nu este cunoscută. Mesalazina inhibă și formarea factorului activator al plachetelor (PAF). Recent, studiile in vitro și studiile pe animale au demonstrat că mesalazina activează receptorii PPAR- $\gamma$  care contracarează activarea nucleară a răspunsului inflamator intestinal. Mesalazina este și un antioxidant, s-a demonstrat că descrește formarea produșilor reactivi ai oxigenului și capturează radicalii liberi. Mai mult, mesalazina inhibă secreția de apă și clor, și crește reabsorbția sodiului la nivelul intestinului în colita experimentală la animalele test.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Mesalazina Alfasigma comprimate gastrorezistente rămâne intactă pe parcursul tranzitului intestinal și eliberează gradual substanța activă în ileonul distal și colon, unde pH-ul este mai mare de 6,5.

Mesalazina Alfasigma comprimate gastrorezistente, datorită învelișului dependent de pH, se dizolvă numai la valori de pH > 6.5 în ileonul distal sau colon. Absorbția 5-ASA se produce într-o proporție foarte mică cu atingerea nivelurilor plasmatiche medii de 1,3  $\mu\text{g/ml}$  după administrarea a 2,4 g.

5-ASA este excretat prin fecale, iar cantitatea absorbită este excretată prin intermediul rinichilor ca metabolit N-acetilat. În proporție de 80% acidul acetyl-5 aminosalicilic se leagă de proteinele plasmatiche; are un timp de înjumătățire de circa 6 ore și un clearance renal de 200-300 ml/min.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

### Toxicitate acută

- șoarece	i.v.	> 3000 mg/kg
M	p.o.	1234 mg/kg
F	p.o.	1342 mg/kg
- șobolan	i.v.	> 2000 mg/kg
M	p.o.	2678 mg/kg
F	p.o.	4089 mg/kg

### Toxicitate pentru administrarea prelungită

#### Toxicitate subacută:

- șobolan p.o.35 zile niciun efect toxic până la 500 mg/kg/zi; apariția nefrotoxicității la doze de 1000/mg/kg/zi

#### Toxicitate cronică:

- șobolan p.o.180 zile niciun efect toxic până la 500 mg/kg/zi, apariția nefrotoxicității la doza de 1000/mg/kg/zi

- câine p.o.180 zile niciun efect toxic până la 500 mg/kg/zi

### Teratogeneză – Efecte asupra funcției de reproducere și fertilitate – Toxicitate pre și post natală.

Nu au fost evidențiate efecte toxice și teratogene chiar la dozele maxime utilizate.

## **Mutageneza - Carcinogenitatea.**

Nu au fost evidențiate efecte mutagenice sau carcinogenice

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloza microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu tip A  
Amidon de porumb  
Stearat de magneziu  
Povidonă K 30  
Manitol  
Copolimer acid metacrilic metil metacrilat 1:2  
Talc  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Citrat de trietil.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu au fost semnalate

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 4 blistere din PVC/aluminiu a câte 15 comprimate gastrorezistente  
Cutie cu 8 blistere din PVC/aluminiu a câte 15 comprimate gastrorezistente

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ALFASIGMA S.p.A.,  
Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO), Italia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12452/2019/01

12452/2019/02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.