

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**PENTACOL**

(Mesalazina)

**Sofar S.p.A.**

**Numero di AIC:** **026925**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Pentacol. Esso spiega come Pentacol è stato valutato dalla Commissione Unica del farmaco (CUF) e dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Pentacol.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Pentacol i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Pentacol E A COSA SERVE?**

Pentacol è un medicinale contenente il principio attivo mesalazina ed è disponibile come:

* Granulato per sospensione rettale contenente 1.5 g di principio attivo;
* Compresse gastroresistenti a rilascio modificato contenenti 400 mg, 800 mg e 1200 mg di principio attivo;
* Gel rettale contenente 500 mg di principio attivo;
* Schiuma rettale contenente 2 g e 4 g di principio attivo;
* Sospensione rettale contenente il principio attivo alla concentrazione di 4 g/100 ml;
* Supposte contenenti 500 mg di principio attivo.

Pentacol è utilizzato per il trattamento delle seguenti patologie dell’intestino.

* compresse gastroresistenti a rilascio modificato nei dosaggi da 400 mg e 800 mg:
* [colite ulcerosa](http://www.fisioterapiarubiera.com/malattie-intestino/colite-ulcerosa/), una malattia infiammatoria cronica dell’intestino;
* malattia di Crohn, una malattia infiammatoria cronica dell’intestino;
* infiammazioni intestinali, acute e croniche, la cui causa non è nota (malattia infiammatoria cronica intestinale non classificabile - IBDU);
* compresse gastroresistenti a rilascio modificato nei dosaggi da 1200 mg:
* colite ulcerosa, una malattia infiammatoria cronica dell’intestino.

Le compresse gastroresistenti a rilascio modificato sono impiegate prevalentemente quando l’infiammazione interessa l’ultimo tratto dell’intestino tenue (ileo distale) e/o l’intestino crasso (colon).

* gel rettale:
* colite ulcerosa (proctite ulcerosa), una malattia infiammatoria cronica dell’intestino localizzata nel retto, in forma lieve;
* malattia di Crohn, una malattia infiammatoria cronica dell’intestino;
* infiammazioni intestinali, acute e croniche, la cui causa non è nota (flogosi idiopatiche intestinali).

Il gel rettale è impiegato prevalentemente quando l’infiammazione interessa il retto, l’ano e la zona che circonda l’ano (zona perianale).

* granulato per sospensione rettale:
* colite ulcerosa, una malattia infiammatoria cronica dell’intestino;
* infiammazioni intestinali, acute e croniche, la cui causa non è nota (flogosi idiopatiche intestinali).

Il granulato per sospensione rettale è impiegato prevalentemente quando l’infiammazione interessa il retto e/o l’ultimo tratto dell’intestino crasso (sigma).

* schiuma rettale:
* colite ulcerosa, una malattia infiammatoria cronica dell’intestino;
* infiammazioni intestinali, acute e croniche, la cui causa non è nota (flogosi idiopatiche intestinali).

La schiuma rettale è impiegata prevalentemente quando l’infiammazione interessa il retto e/o l’intestino crasso (sigma, colon sinistro e parte distale del trasverso).

* sospensione rettale:
* colite ulcerosa, una malattia infiammatoria cronica dell’intestino.

la sospensione rettale è impiegata quando l’infiammazione interessa il retto e/o l’ultimo tratto dell’intestino crasso (sigma).

* supposte:
* colite ulcerosa, una malattia infiammatoria cronica dell’intestino.

Le supposte sono impiegate quando l’infiammazione interessa il retto.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Pentacol?**

Pentacol può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Compresse gastroresistenti a rilascio modificato

La dose media giornaliera raccomandata per gli adulti è di 2,4 g di mesalazina (6 compresse da 400 mg, oppure 3 compresse da 800 mg, oppure 2 compresse da 1200 mg), da assumere due o tre volte al giorno. Il dosaggio massimo giornaliero è pari a 4 g di mesalazina da assumere due o tre volte al giorno nelle forme acute di grado medio.

Per i bambini di età superiore a 6 anni e gli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) il medico deciderà se ridurre il dosaggio sulla basse del peso corporeo; in ogni caso esistono dati limitati circa l’uso nella fascia di età compresa tra 6 e 18 anni.

Questo medicinale non deve essere assunto da bambini di età inferiore a 6 anni.

Gel rettale

Nella fase attiva della malattia la dose media giornaliera raccomandata per gli adulti è di 1,5 g di mesalazina (pari a 3 tubetti), assunti in tre volte al giorno ad intervalli regolari. Nella fase di mantenimento e per i bambini di età superiore a 2 anni il medico deciderà se ridurre il dosaggio e la frequenza di somministrazione.

Questo medicinale non deve essere assunto da bambini e di età inferiore a 2 anni.

Granulato per sospensione rettale

Nella fase attiva della malattia la dose media giornaliera raccomandata per gli adulti è di un clistere da 1,5 g di mesalazina (pari ad una bustina) due volte al giorno, al mattino ed alla sera, oppure un clistere da 3 g di mesalazina (pari a due bustine) al giorno la sera prima di coricarsi. Nella fase di mantenimento e per i bambini di età superiore a 2 anni il medico deciderà se ridurre il dosaggio e la frequenza di somministrazione.

Questo medicinale non deve essere assunto da bambini di età inferiore a 2 anni.

Schiuma rettale

Nella fase attiva della malattia la dose media giornaliera raccomandata per gli adulti è di 2 g di mesalazina, una o due volte al giorno, oppure 4 g di mesalazina, la sera prima di coricarsi. Nella fase di mantenimento e per i bambini di età superiore a 2 anni il medico deciderà se ridurre il dosaggio e la frequenza di somministrazione.

Questo medicinale non deve essere assunto da bambini di età inferiore a 2 anni.

Sospensione rettale

Nella fase attiva della malattia la dose media giornaliera raccomandata per gli adulti è di un clisma da 4 g di mesalazina, una volta al giorno, preferibilmente la sera prima di coricarsi. Nella fase di mantenimento e per i bambini di età superiore a 2 anni il medico deciderà se ridurre il dosaggio e la frequenza di somministrazione.

Questo medicinale non deve essere assunto da bambini di età inferiore a 2 anni.

Supposte

Nella fase attiva della malattia la dose media giornaliera raccomandata per gli adulti è di 3 supposte, somministrate in due-tre volte al giorno. Nella fase di mantenimento e per i bambini di età superiore a 2 anni il medico deciderà se ridurre il dosaggio e la frequenza di somministrazione.

Questo medicinale non deve essere assunto da bambini di età inferiore a 2 anni.

**3) COME FUNZIONA Pentacol?**

Pentacol, il cui codice ATC è A07EC02, contiene il principio attivo mesalazina il cui meccanismo d’azione, come per altri antinfiammatori non steroidei, è legato all’inibizione della sintesi delle prostaglandine e di altre sostanze prodotte dall’organismo e che sono responsabili dei sintomi dell’infiammazione e del dolore che ne consegue. La mesalazina agisce localmente, a livello della mucosa intestinale.

**4) COME È STATO STUDIATO Pentacol?**

Diversi studi clinici hanno dimostrato l’attività antinfiammatoria della mesalazina e la sua efficacia nelle malattie infiammatorie dell’intestino sia quando somministrata per via rettale che assunta per via orale.

**5) QUALI SONO I RISCHI ASSOCIATI A Pentacol?**

Gli effetti indesiderati associati all’uso di Pentacol sono disturbi gastrointestinali di lieve entità (nausea, diarrea, dolori addominali), pruriti, eruzioni cutanee, cefalee. Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Pentacol si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ Pentacol E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Unica del farmaco (CUF) e la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) hanno concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Pentacol sono superiori ai rischi individuati. Le Commissioni hanno, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (C per le compresse gastroresistenti da 800 mg limitatamente alle confezioni contenenti 30 e 90 compresse e per il gel rettale da 500 mg limitatamente alla confezione da 10 tubetti; classificazione provvisoria Cnn per le compresse gastroresistenti da 1200 mg; A per tutte le altre confezioni).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Pentacol?**

In accordo alla normativa vigente, tramite la gestione delle attività (routinarie) di Farmacovigilanza, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) e l’Agenzia Italiana del Farmaco, garantiscono gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Pentacol.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Pentacol**

Tra il 1991 e il 2017 il Ministero della Salute e l’AIFA hanno rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio per le diverse confezioni di Pentacol.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto. Essa prende in considerazione unicamente le compresse gastroresistenti a rilascio modificato contenenti 1200 mg di mesalazina oggetto dell’ultima autorizzazione.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Pentacol si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 22.12.2017

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Sofar l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Pentacol compresse gastroresistenti a rilascio modificato contenenti 1200 mg di mesalazina in data 11 Luglio 2017.

Pentacol può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 8(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Pentacol, il cui codice ATC è A07EC02, contiene il principio attivo mesalazina che è dotato di un’attività antinfiammatoria legata alla modulazione di mediatori della risposta infiammatoria, come le prostaglandine e i leucotrieni. Tali proprietà sono probabilmente il risultato di una riduzione della sintesi di prostaglandine attraverso l’inibizione della catena enzimatica delle ciclo-ossigenasi, all’interferenza sulla cascata delle lipossigenasi, con la conseguente modificazione del metabolismo di alcuni leucotrieni, o ad altre azioni citoprotettive sulla mucosa intestinale. La mesalazina, infatti, agisce localmente, a livello della mucosa intestinale.

Pentacol compresse gastroresistenti, contenenti 1200 mg di mesalazina, si usa per il trattamento della colite ulcerosa.

Poiché Pentacol compresse gastroresistenti a rilascio modificato da 1200 mg contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici.

La richiesta di AIC delle compresse gastroresistenti a rilascio modificato da 1200 mg è stata supportata da studi *in vitro* comparativi di dissoluzione e di disintegrazione con le compresse gastroresistenti a rilascio modificato di Pentacol contenenti 400 mg e 800 mg di mesalazina.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (Good Manufacturing Practice - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il titolare di AIC ha presentato una Valutazione del Rischio ambientale: la PEC (“Predicted Environmental Concentration”) è almeno sei volte inferiore al limite di azione definito dalla linea guida dell’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) in materia di rischio ambientale; inoltre, nel medicinale non sono presenti componenti geneticamente modificati.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO MESALAZINA**

Nome chimico: 5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

Struttura:



Formula molecolare: C7H7NO3

Peso molecolare: 153.1 g/mol

CAS: [89-57-6]

Aspetto: polvere o cristalli quasi bianchi o leggermente grigi o rosa

Solubilità: poco solubile in acqua, praticamente insolubile in etanolo al 96%. Dissolve in soluzioni di alcali idrossidi e in acido cloridrico diluito.

Il principio attivo mesalazina è presente inFarmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai produttori il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP).

Per due produttori il CEP riporta un retest period: questi corrispondno rispettivamente a 5 anni quando la mesalazina viene conservata in doppia busta nera di polietilene posta in un contenitore in fibra ed a 3 anni quando la mesalazina viene conservata in doppia busta di polietilene posta in contenitore di carta.

Per il terzo produttore i dati di stabilità presentati supportano un retest period di 5 anni quando la mesalazina viene conservata in doppia busta di polietilene (esterna nera) posta in un contenitore di carta, fibra o polietilene.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Gli eccipienti delle compresse gastroresistenti contenenti 1200 mg di principio attivo sono i seguenti: cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, amido di mais, magnesio stearato, polivinilpirrolidone, mannitolo (E421), copolimeri dell’acido metacrilico, talco, titanio biossido, ferro ossido rosso, trietilcitrato.

Tutti gli eccipienti, eccetto il ferro ossido rosso, sono testati in conformità alle relative monografie della Farmacopea Europea.

Il ferro ossido rosso è testato in conformità alla relativa monografia della Farmacopea Ufficiale Italiana.

Non ci sono eccipienti di origine animale.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Gli eccipienti impiegati per la specialità medicinale Pentacol compresse da 1200 mg sono stati scelti sulla base della pregressa esperienza tecnico-funzionale e pratica acquisita nello sviluppo e produzione della formulazioni dello stesso prodotto in compresse da 400 mg e 800 mg.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Le compresse gastroresistenti sono confezionate in blister di PVC/Al.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni con una conservazione a temperatura non superiore a 30°C.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Pentacol è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Pentacol dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Pentacol contiene un principio attivo noto, autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Pentacol compresse gastroresistenti a rilascio modificato contenenti 1200 mg di mesalazina si usa negli adulti per il trattamento della colite ulcerosa.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di mesalazina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di mesalazina è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Pentacol contiene un principio attivo già noto, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Per le compresse gastroresistenti a rilascio modificato da 1200 mg non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Pentacol è ben conosciuto. La richiesta di AIC delle compresse gastroresistenti a rilascio modificato da 1200 mg è stata supportata da studi *in vitro* comparativi di dissoluzione e di disintegrazione con le compresse gastroresistenti a rilascio modificato di Pentacol contenenti 400 mg e 800 mg di mesalazina.

**Conclusioni**

Il rapporto beneficio/rischio di Pentacol è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Non è stato eseguito il test di leggibilità del foglio illustrativo di Pentacol compresse gastroresistenti a rilascio modificato contenenti 1200 mg di mesalazina, in quanto sono applicabili per questo dosaggio le conclusioni dell’analisi comparativa (Bridging Report) eseguito sul foglio illustrativo di Pentacol 400 mg – 800 mg compresse gastroresistenti verso quello di Pentacol 2 g – 4 g schiuma rettale.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Pentacol è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).