

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FIVASA 1 g, suppositoire

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mésalazine..... 1 g

Pour un suppositoire.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suppositoire.

Suppositoire de couleur beige clair, en forme de torpille, de dimensions 33 x 11 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement d'attaque des formes légères à modérées de rectocolite hémorragique limitée au rectum (rectite ulcéreuse).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

1 suppositoire une fois par jour (équivalent à 1 g de mésalazine par jour) inséré dans le rectum.

Population pédiatrique

Il n'existe que peu d'expérience et des données limitées concernant l'effet chez les enfants.

Mode d'administration

Pour administration rectale uniquement.

FIVASA 1 g, suppositoire doit être administré de préférence au moment du coucher.

Le traitement avec FIVASA 1 g, suppositoire doit être administré de façon régulière et constante car ce n'est qu'ainsi que la rémission peut être obtenue avec succès.

Durée du traitement

La durée d'utilisation est déterminée par le médecin.

4.3. Contre-indications

FIVASA 1 g, suppositoire est contre-indiqué chez les patients présentant une :

- Hypersensibilité connue aux salicylés ou à l'excipient mentionné à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des contrôles sanguins (hémogramme, paramètres de la fonction hépatique tels que ALAT ou ASAT, créatininémie) et urinaires (bandelettes) doivent être effectués avant et pendant le traitement, selon l'appréciation du médecin traitant. A titre indicatif, des contrôles sont recommandés 14 jours après l'initiation du traitement, puis deux à trois contrôles avec un intervalle de 4 semaines. Si les résultats sont normaux, les tests devront être effectués tous les 3 mois. Si d'autres symptômes apparaissent, ces tests devront être effectués immédiatement. Une prudence est recommandée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

FIVASA 1 g, suppositoire ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Une néphrotoxicité induite par la mésalazine doit être suspectée en cas de détérioration de la fonction rénale pendant le traitement.

Des cas de néphrolithiase ont été rapportés à la suite de l'utilisation de la mésalazine, notamment des calculs avec une teneur en mésalazine atteignant 100%. Il est recommandé d'assurer un apport liquidien suffisant pendant le traitement.

Les patients présentant une pathologie pulmonaire, notamment l'asthme, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement par FIVASA 1 g, suppositoire.

Les patients ayant des antécédents d'effets indésirables liés aux médicaments contenant de la sulfasalazine, doivent être gardés sous surveillance médicale stricte lors de l'initiation d'un traitement par FIVASA 1 g, suppositoire. Si des symptômes aigus d'intolérance se manifestent tels que des crampes abdominales, douleurs abdominales aiguës, fièvre, céphalées intenses ou rash cutané, le traitement par FIVASA 1 g, suppositoire devrait être immédiatement interrompu.

La mésalazine peut produire une coloration rouge-brun de l'urine après un contact avec de l'eau de Javel à base d'hypochlorite de sodium (par exemple, certains produits pour nettoyer les toilettes avec de l'hypochlorite de sodium contenu dans certains agents de blanchiment).

Réactions indésirables cutanées graves

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées dans le cadre de traitements à base de mésalazine. La mésalazine devrait être arrêtée dès la première apparition de signes et symptômes de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées, des lésions des muqueuses, ou tout autre signe d'hypersensibilité.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée. Chez les patients traités concomitamment avec l'azathioprine, la 6-mercaptopurine ou la thioguanine, une majoration possible des effets myélosuppresseurs de l'azathioprine, de la 6-mercaptopurine ou de la thioguanine doit être prise en compte. Il existe une faible preuve que la mésalazine pourrait diminuer l'effet anticoagulant de la warfarine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de FIVASA 1 g, suppositoire chez la femme enceinte. Cependant, les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent pas d'effets indésirables de la mésalazine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. A ce jour, aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible.

Dans un cas d'utilisation à long terme d'une dose élevée de mésalazine (2-4 g par voie orale) pendant la grossesse, une insuffisance rénale chez un nouveau-né a été décrite.

Les études chez l'animal réalisées avec la mésalazine orale n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.

FIVASA 1 g, suppositoire ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible.

Allaitement

L'acide N-acétyl-5-aminosalicylique et dans une moindre mesure la mésalazine sont excrétés dans le lait maternel. A ce jour les données chez la femme sur l'utilisation durant l'allaitement sont limitées. La survenue d'une réaction d'hypersensibilité telle qu'une diarrhée chez l'enfant ne peut pas être exclue. Par conséquent, FIVASA 1 g, suppositoire ne devra être utilisé durant l'allaitement que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible. L'allaitement devra être immédiatement interrompu en cas d'apparition de diarrhée chez l'enfant.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

FIVASA 1 g, suppositoire n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Dans des études cliniques incluant 248 participants, environ 3% des patients traités par mésalazine 1 g en suppositoires a présenté un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées (environ 0,8 %), et des effets gastro-intestinaux (constipation pour environ 0,8 % des patients, nausées, vomissements et douleurs abdominales pour 0,4 % des patients respectivement).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'utilisation de mésalazine :

Classe de système d'organes	Fréquence selon la convention MedDRA		
	Rare ($\geq 1/10^000$, $< 1/1^000^0$)	Très rare ($< 1/10^000$)	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Altération de l'hémogramme (anémie aplasique, agranulocytose, pancytopenie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopenie)	
Affections du système nerveux	Céphalées, vertiges	Neuropathie périphérique	
Affections cardiaques	Myocardite, péricardite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Réactions allergiques et fibrotiques pulmonaires (incluant dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie)	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée, flatulences, nausées, vomissements, constipation	Pancréatite aiguë	
Affections du rein et des voies urinaires		Altération de la fonction rénale incluant néphrites interstitielles aiguës et chroniques et insuffisance rénale	Néphrolithiase*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Photosensibilité	Alopécie	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), et nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie	
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité telles qu'exanthème allergique, fièvre médicamenteuse, lupus érythémateux, pancolite	
Affections hépatobiliaires		Variation des paramètres de la fonction hépatique (augmentation des transaminases et des paramètres de	

		cholestase), hépatite, hépatite cholestatique	
Affections des organes de reproduction		Oligospermie (réversible)	

* voir rubrique 4.4 pour plus d'information.

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées dans le cadre de traitements à base de mésalazine (voir rubrique 4.4).

Photosensibilité

Des réactions plus sévères ont été signalées chez des patients ayant des affections cutanées préexistantes telles qu'une dermatite atopique et un eczéma atopique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Il existe de rares données de surdosage (par exemple des tentatives de suicide avec de fortes doses de mésalazine par voie orale) qui n'indiquent pas de toxicité rénale ou hépatique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique et de support.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRES INTESTINAUX, code ATC : A07EC02.

Mécanisme d'action

Le mécanisme de l'action anti-inflammatoire est inconnu. Les résultats des études *in vitro* indiquent que l'inhibition de la lipoxigénase pourrait jouer un rôle. Des effets sur les concentrations de prostaglandines dans la muqueuse intestinale ont aussi été démontrés. La mésalazine (acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA) peut aussi agir comme piègeur de radicaux de composants oxygénés réactifs. En atteignant la lumière intestinale, la mésalazine administrée par voie rectale a des effets locaux étendus sur la muqueuse intestinale et les tissus sous-muqueux.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité clinique de la mésalazine 1 g suppositoire ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, qui a inclus 403 patients présentant une rectite légère à modérée, confirmée par endoscopie et histologie. La valeur initiale du score moyen d'activité de la maladie (DAI) était de 6,2 ± 1,5 (étendue : 3 - 10). Les patients étaient randomisés pour être traités avec 1 suppositoire de mésalazine 1 g (groupe 1 g une fois par jour) ou 3 suppositoires contenant 0,5 g de mésalazine (groupe 0,5 g trois fois par jour) par jour pendant 6 semaines. Le critère primaire d'efficacité était la rémission clinique définie par un DAI < 4 à la visite finale ou à la sortie d'étude. Dans l'analyse finale *per protocol*, 87,9 % des patients du groupe 1 g une fois par jour et 90,7% du groupe 0,5 g trois fois par jour étaient en rémission clinique (analyse en intention de traiter : groupe 1 g une fois par jour : 84%, groupe 0,5 g trois fois par jour : 84,7%). La diminution moyenne du DAI depuis la base line était de - 4,7 dans les deux groupes de traitement. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves reliés au traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Données générales sur la mésalazine

Absorption

L'absorption de la mésalazine est la plus élevée dans les régions proximales de l'intestin et est la plus basse dans les régions distales de l'intestin.

Biotransformation

La mésalazine est métabolisée de manière pré-systémique par la muqueuse intestinale et le foie et transformée en métabolite inactif, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique (N-Ac-5-ASA). L'acétylation semble être indépendante du phénotype acétyleur du patient. Une certaine acétylation se produit également par action des bactéries coliques. La liaison aux protéines est respectivement de 43 % pour la mésalazine et 78% pour le N-Ac-5-ASA.

Élimination

La mésalazine et son métabolite N-Ac-5-ASA sont éliminés dans les selles (pour la majeure partie), par voie rénale (taux variant entre 20 et 50 % et dépendant respectivement du type d'application, de la préparation pharmaceutique et de la voie de libération de la mésalazine), et par voie biliaire (pour une faible partie). L'excrétion rénale intervient majoritairement sous forme de N-Ac-5-ASA. Environ 1% de la dose totale de mésalazine administrée par voie orale est excrétée dans le lait maternel, principalement sous forme de N-Ac-5-ASA.

Données spécifiques sur la mésalazine 1g suppositoires

Distribution

Les études scintigraphiques effectuées avec un médicament similaire, des suppositoires de 500 mg de mésalazine marqués au technétium, ont montré une diffusion maximale du suppositoire qui a fondu en raison de la température corporelle après 2 à 3 heures. La propagation était limitée principalement au rectum et au segment recto sigmoïde. On suppose que les suppositoires de mésalazine 1 g agissent de manière très similaire et conviennent donc particulièrement bien au traitement de la proctite (colite ulcéreuse du rectum).

Absorption

Chez les sujets sains et dans des conditions accélérées, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de 5-ASA après une dose rectale unique d'1 gramme de mésalazine en suppositoire étaient de 192 ± 125 ng/ml (intervalle : 19 – 557 ng/ml), celles du métabolite principal N-Ac-5-ASA était de 402 ± 211 ng/ml (intervalle : 57 – 1070 ng/ml). Le temps pour atteindre le pic de concentration plasmatique de 5-ASA était de $7,1 \pm 4,9$ h (intervalle : 0,3 – 24 h).

Élimination

Chez les sujets sains et dans des conditions accélérées, après une dose rectale unique d'1 gramme de mésalazine en suppositoire, environ 14% de la dose administrée de 5-ASA a été récupérée dans l'urine dans les 48h.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques de la mésalazine issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogénèse (chez le rat) ou de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une toxicité rénale (nécrose papillaire rénale et lésion épithéliale dans le tubule proximal ou dans tout le néphron) a été observée dans les études de toxicité en doses répétées avec de hautes doses orales de mésalazine. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycérides hémi-synthétiques solides.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Suppositoires sous film (PVC/polyéthylène).

Boîtes de 10, 20, 30, 60 et 90.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TILLOTTS PHARMA GMBH
WARMBACHER STRASSE 80
79618 RHEINFELDEN
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 302 222 0 1 : 10 suppositoires sous film (PVC/PE).
- 34009 302 222 1 8 : 20 suppositoires sous film (PVC/PE).
- 34009 302 222 2 5 : 30 suppositoires sous film (PVC/PE).
- 34009 550 795 7 6 : 60 suppositoires sous film (PVC/PE).
- 34009 550 795 8 3 : 90 suppositoires sous film (PVC/PE).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 21 janvier 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

17 novembre 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II