

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**FIVASA 500 mg, suppositoire**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mésalazine..... 500 mg

Pour un suppositoire.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suppositoire.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) dans les formes d'intensité légères à modérées.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE

###### Posologie

2 à 3 suppositoires par jour pendant 4 semaines, à administrer après la défécation.

Le dosage est dépendant de l'intensité des symptômes et peut être réduit lors de l'amélioration.

Chez les personnes âgées, la posologie est la même que chez l'adulte.

###### Population pédiatrique

FIVASA 500 mg, suppositoire ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

###### Mode d'administration

Voie rectale.

##### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité connue aux salicylés.
- 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.
- FIVASA ne devrait 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 néphropathies ont été rapportées (exceptionnellement avec la forme rectale) (néphrites tubulo-interstitielles ou syndromes néphrotiques).

- L'hypovolémie constitue un facteur de risque de survenue de ces néphropathies, la réversibilité apparaît dépendre de la durée du traitement. Un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisées 2 fois par an.
- Ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.
- Les patients présentant une pathologie pulmonaire, notamment l'asthme, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement par FIVASA.
- Les patients ayant des antécédents d'effets indésirables liés aux médicaments contenant de la sulfasalazine, devraient être gardés sous surveillance médicale stricte lors de l'initiation d'un traitement par 5-ASA (FIVASA). 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 devrait être immédiatement interrompu.
- Néphrolithiase : Des cas de néphrolithiase ont été signalés 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.
- 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**

#### **Associations à prendre en compte**

##### **+ Azathioprine, mercaptopurine**

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé de l'acide aminosalicylique, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de FIVASA 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 n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.

FIVASA 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. FIVASA 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.

### **Fertilité**

Sans objet.

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

Sans objet.

### **4.8. Effets indésirables**

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).

Les effets indésirables sont présentés par classes de système d'organes.

Très fréquent :  $\geq 1/10$ , fréquent :  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ , peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ , rare :  $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1000$ , très rare :  $< 1/10\ 000$ , fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie.

Très rare : altération de l'hémogramme (anémie aplasique, agranulocytose, pancytopenie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopenie).

Fréquence indéterminée : hyperéosinophilie, atteintes de différentes lignées sanguines.

#### Affections du système nerveux

Peu fréquent : paresthésie, acouphènes.

Rare : céphalées, vertiges.

Très rare : neuropathie périphérique.

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent : dyspepsie.

Rare : douleur abdominale, vomissements, nausées, diarrhée, flatulence.

Très rare : pancréatites aiguës.

Des pancréatites aiguës peuvent être observées, d'évolution bénigne à l'arrêt de la mésalazine, mais imposant l'arrêt définitif du médicament.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash.

Peu fréquent : urticaire, prurit.

Rare : Photosensibilité\*

\*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.

Très rare : alopecie.

Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET).

#### Affections musculosquelettiques et systémiques

Très rare : arthralgie, myalgie.

Fréquence indéterminée : cas de lupus avec des tableaux de péricardite ou pleuropéricardite accompagnés d'éruptions cutanées ou d'arthralgies.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fièvre.

Fréquence indéterminée : intolérance à la mésalazine avec la protéine C réactive augmentée et/ou exacerbation des symptômes sous-jacents de la maladie.

### Affections du système immunitaire

Très rare : réaction d'hypersensibilité telles qu'exanthème allergique, fièvre médicamenteuse, lupus érythémateux, pancolite.

### Affections cardiaques

Rare : myocardite, péricardite.

Fréquence indéterminée : douleurs thoraciques.

Des péricardites et plus rarement des myocardites se manifestant par des douleurs thoraciques et une dyspnée ont été décrites ; elles sont en règle générale rapidement réversibles à l'arrêt du traitement, mais l'incertitude sur le mécanisme (toxicité directe ou hypersensibilité) contre-indique formellement toute réintroduction.

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : réactions allergiques et fibrotiques pulmonaires (incluant dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie).

Fréquence indéterminée : pleurésie

### Affections hépato-biliaires

Très rare : augmentation des transaminases, et des paramètres de cholestase, hépatite, et hépatite cholestatique.

### Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : altération de la fonction rénale incluant néphrites interstitielles aiguës et chroniques et insuffisance rénale

Fréquence indéterminée : néphrolithiase\*

\*Voir la rubrique 4.4 pour plus de détails.

### Affection des organes de reproduction

Très rare : oligospermie (réversible).

Certains effets indésirables mentionnés ci-dessus peuvent aussi être associés à la maladie. C'est en particulier le cas des effets indésirables gastro-intestinaux et des arthralgies.

### **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 : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## **4.9. Surdosage**

Il y a quelques cas de surdosage (c'est-à-dire 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.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires intestinaux, code ATC : A07EC02.**

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La mésalazine (acide 5-amino salicylique ou 5-ASA) est la fraction de la salazosulfapyridine responsable de l'activité thérapeutique.

### Libération du 5-ASA dans le rectum

Le suppositoire se dissout lentement, libérant progressivement le principe actif dans l'ampoule rectale.

### Absorption

La résorption est habituellement très faible au niveau de la muqueuse rectocolique et les concentrations plasmatiques maximales restent faibles. Néanmoins, il peut exister des variations de résorption importantes d'un individu à l'autre, susceptibles de rendre compte de différence dans l'efficacité et les effets secondaires.

Après l'administration unique d'un suppositoire de 500 mg, les concentrations plasmatiques de la mésalazine (5-ASA) et de son métabolite principal, l'acétylamino-5 salicylate (5-As-Ac), sont respectivement de 0,21 µg/ml et 0,44 µg/ml.

### Métabolisme

Principal métabolite : acétyl amino-5 salicylate.

L'acétylation de la mésalazine s'effectue dans tous les tissus, et principalement dans le foie.

### Élimination

Environ 13% de la dose sont éliminés par voie rénale sous forme inchangée ou sous forme de métabolite. L'élimination biliaire est inférieure à 1%.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Glycérides hémisynthétiques solides (type SU AML).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 (3 x 5) suppositoires sous film thermosoudé (PVC/PE)

20 (4 x 5) suppositoires sous film thermosoudé (PVC/PE)

30 (6 x 5) suppositoires sous film thermosoudé (PVC/PE)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Usage rectal, ne pas avaler.

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

**TILLOTTS PHARMA GMBH**  
WARMBACHER STRASSE 80  
79618 RHEINFELDEN BADEN  
ALLEMAGNE

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

- 34009 358 810 0 7 : 15 suppositoires sous film thermosoudé (PVC/PE)
- 34009 356 683 1 8 : 20 suppositoires sous film thermosoudé (PVC/PE)
- 34009 358 811 7 5 : 30 suppositoires sous film thermosoudé (PVC/PE)

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

Date de première autorisation : Août 2001

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

30 Janvier 2023

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II