

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**FIVASA 1600 mg, comprimé gastro-résistant**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mésalazine..... 1600 mg  
pour un comprimé gastro-résistant

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 2,268 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé enrobé, rouge/marron de forme oblongue et de dimensions 23 x 11 mm.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Rectocolite hémorragique. Traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien.

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

###### Posologie

###### Adultes

La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement et de la gravité de la maladie.

*Traitement d'attaque*: 2 à 3 comprimés par jour, en une fois ou en 2 ou 3 prises.

La dose d'attaque est de 2400 mg à 4800 mg par jour en une ou en plusieurs prises.

Il existe d'autres présentations de Fivasa (comprimés enrobés gastro-résistants de 400 mg et de 800 mg) qui permettent de faciliter l'ajustement de la dose en fonction des besoins individuels de chaque patient.

Une fois la rémission clinique obtenue, la posologie doit être progressivement diminuée pour atteindre la posologie d'entretien.

La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.

La poursuite du traitement d'attaque chez les sujets qui ne sont pas en rémission à la semaine 8 doit être considérée avec précaution.

*Traitement d'entretien* : 1 comprimé par jour.

La dose d'entretien est de 1600 mg à 2400 mg par jour en une ou plusieurs prises.

Il existe d'autres présentations de Fivasa (comprimés enrobés gastro-résistants de 400 mg et de 800 mg) qui permettent de faciliter l'ajustement de la dose en fonction des besoins individuels de chaque patient.

###### Population âgée

Aucune étude n'a été menée sur les personnes âgées.

###### Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du FIVASA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie.

## **Mode d'administration**

Voie Orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Ils ne doivent être ni mâchés, ni écrasés ni cassés avant ingestion. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. En cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés, la prochaine dose doit être prise comme à l'habitude.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **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.

#### *Insuffisance rénale*

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 et dans ce cas le traitement devra être immédiatement arrêté.

Il est recommandé que la fonction rénale soit surveillée avant le traitement au FIVASA, puis de manière répétée pendant son déroulement.

#### *Dyscrasie sanguine*

Les cas de dyscrasie sanguine grave signalés sont très rares. Le traitement au FIVASA doit être arrêté immédiatement si une dyscrasie sanguine est soupçonnée ou avérée (signes de saignement inexpliqués, ecchymoses, purpura, anémie, fièvre persistante ou maux de gorge), et le patient doit consulter un médecin dès que possible.

#### *Insuffisance hépatique*

Des cas d'augmentations de la concentration en enzymes hépatiques ont été signalés chez des patients prenant des préparations contenant du FIVASA. La prudence est recommandée si du FIVASA est administré à des patients atteints d'une insuffisance hépatique.

#### *Réactions d'hypersensibilité cardiaque*

Les cas de réactions d'hypersensibilité induites par le FIVASA (myo- et péricardite) signalées sont rares. En cas d'hypersensibilité cardiaque suspectée, la prise de FIVASA doit être interrompue. La prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents de myo- ou péricardite d'origine allergique, indépendamment de son origine. La ré-introduction de Fivasa en cas de réactions d'hypersensibilité cardiaque est contre-indiquée.

#### *Hypertension intracrânienne idiopathique*

Une hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumeur cérébrale) a été signalée chez des patients recevant de la mésalazine. Les patients doivent être avertis des signes et symptômes d'hypertension intracrânienne idiopathique, notamment des céphalées sévères ou récurrentes, des troubles visuels ou des acouphènes. En cas d'hypertension intracrânienne idiopathique, l'arrêt du traitement par la mésalazine doit être envisagé.

#### *Maladie pulmonaire*

Les patients présentant une pathologie pulmonaire, notamment l'asthme, doivent faire l'objet d'une étroite surveillance au cours du traitement par FIVASA.

### *Hypersensibilité à la sulphasalazine*

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 devra être immédiatement interrompu.

### *Ulcères gastriques ou duodénaux*

La prudence est recommandée lors du traitement de patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodéal actif.

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.

### **Population pédiatrique**

La documentation disponible décrivant les effets sur les enfants est très limitée, voir rubrique 4.2.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Il est avéré que la mésalazine peut diminuer l'effet anticoagulant de la warfarine.

Une augmentation possible des effets myélosuppressifs de l'azathioprine, de la 6-mercaptopurine ou de la thioguanine chez les patients traités simultanément avec l'une de ces préparations, doit être prise en considération. Une infection potentiellement mortelle peut se produire. Les patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe d'infection et de myélosuppression. Les paramètres hématologiques, tout particulièrement la numération des leucocytes, des thrombocytes et des lymphocytes, doivent être surveillés de manière régulière (toutes les semaines), notamment au début de ce type de thérapie combinée, voir rubrique 4.4.

## **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 posologie 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 pas 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 méosalazine 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**

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité.

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

Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

#### *a) Récapitulatif du profil d'innocuité*

Des réactions indésirables touchant le cœur, les poumons, le foie, les reins, le pancréas, la peau et le tissu sous-cutané ont été signalées. Les maux de tête (1,7 %), l'hématurie (1,7 %), les douleurs abdominales (1,5 %), la rectocolite hémorragique (1,5 %) et la protéinurie (1,5 %) sont les événements indésirables associés au médicament les plus fréquemment signalés dans le programme de développement clinique.

Le traitement doit être arrêté immédiatement si des symptômes aigus d'intolérance se produisent, par exemple des crampes abdominales, des douleurs abdominales aiguës, de la fièvre, des maux de tête importants et une démangeaison.

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 méosalazine (voir rubrique 4.4).

#### *b) Tableau récapitulatif des réactions indésirables*

Les effets indésirables rapportés provoqués par les études cliniques et d'autres sources sont répertoriés ci-dessous :

Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ), indéterminés (ne peuvent pas être estimés à partir des données disponibles).

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquents</b> (1/100 à < 1/10)	<b>Peu fréquents</b> (1/1 000 à < 1/100)	<b>Rares</b> (1/10 000 à < 1/1 000)	<b>Très rares</b> (< 1/10 000)	<b>Indéterminés</b> (ne peuvent pas être estimés à partir des données disponibles)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Éosinophilie (dans le cadre d'une réaction allergique).		Variation des numérations globulaires (anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie), dyscrasie sanguine.	

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquents</b> (1/100 à < 1/10)	<b>Peu fréquents</b> (1/1 000 à < 1/100)	<b>Rares</b> (1/10 000 à < 1/1 000)	<b>Très rares</b> (< 1/10 000)	<b>Indéterminés</b> (ne peuvent pas être estimés à partir des données disponibles)
<b>Affections du système immunitaire</b>				Réactions d'hypersensibilité comme l'exanthème allergique, la fièvre médicamenteuse, le syndrome du lupus érythémateux, la pancolite	
<b>Affections du système nerveux</b>		Paresthésie	Maux de tête, étourdissement	Neuropathie périphérique	<u>Hypertension intracrânienne idiopathique (voir rubrique 4.4)</u>
<b>Affections cardiaques</b>			Myocardite, péricardite		Douleurs thoraciques
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				Réactions pulmonaires allergiques et fibrotiques (notamment dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie pulmonaire, infiltration des poumons, pneumonie), pneumonie interstitielle, pneumonie éosinophile, trouble pulmonaire.	Pleurésie
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Dyspepsie		Douleurs abdominales, diarrhée, flatulences, nausées, vomissements	Pancréatite aiguë	
<b>Affections hépatobiliaires</b>				Variation des paramètres de la fonction hépatique (augmentation des paramètres des transaminases et de la cholestase), hépatite, hépatite cholestatique	

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquents</b> (1/100 à < 1/10)	<b>Peu fréquents</b> (1/1 000 à < 1/100)	<b>Rares</b> (1/10 000 à < 1/1 000)	<b>Très rares</b> (< 1/10 000)	<b>Indéterminés</b> (ne peuvent pas être estimés à partir des données disponibles)
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>	Démangeaisons	Urticaire, prurit	Photosensibilité*	Alopécie	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET)
<b>Affections musculo squelettiques et systémiques</b>				Myalgie, arthralgie	Syndrome lupoïde avec péricardite et pleuropéricardite comme principaux syndromes, ainsi qu'une démangeaison et une arthralgie.
<b>Affection du rein et des voies urinaires</b>				Affaiblissement de la fonction rénale, notamment néphrite interstitielle aiguë et chronique et insuffisance rénale, syndrome néphrotique, insuffisance rénale qui peut être réversible en cas d'interruption précoce.	Néphrolithiase**
<b>Affections des organes reproducteurs</b>				Oligospermie (réversible)	
<b>Troubles généraux et anomalies du site d'administration</b>		Pyrexie			Intolérance à la mésalazine avec la protéine C réactive augmentée et/ou exacerbation des symptômes sous-jacents de la maladie.

Classe de système d'organes	Fréquents (1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (1/1 000 à < 1/100)	Rares (1/10 000 à < 1/1 000)	Très rares (< 1/10 000)	Indéterminés (ne peuvent pas être estimés à partir des données disponibles)
Investigations					Hausse de la teneur en créatinine sérique, baisse du poids, baisse de la clairance de la créatinine, hausse de la teneur en amylase, augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges, hausse de la teneur en lipase, hausse de la teneur en AUS

\*voir rubrique c)

\*\*Voir la rubrique 4.4 pour plus de détails.

#### c) Description des réactions indésirables choisies

Un nombre inconnu des effets indésirables mentionnés ci-dessus sont probablement associés à une MICI sous-jacente plutôt qu'au médicament FIVASA. Cela est particulièrement vrai pour les effets indésirables gastro-intestinaux, l'arthralgie et l'alopecie.

Pour éviter une dyscrasie sanguine résultant de l'apparition d'une dépression médullaire, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, voir rubrique 4.4.

Sous co-administration de mésalazine avec des immunosuppresseurs comme l'azathioprine, le 6-MP ou la thioguanine, une infection pouvant mettre la vie en danger peut se produire, voir rubrique 4.5.

#### 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.

#### d) Population pédiatrique

Il n'y a pas de données suffisantes quant à l'utilisation des comprimés de FIVASA dans la population pédiatrique. Il est attendu que les organes cibles des réactions indésirables possibles au sein de la population pédiatrique soient les mêmes que pour les adultes (cœur, poumons, foie, reins, pancréas, peau et tissu sous-cutané).

#### **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

La mésalazine est un aminosalicylate, et parmi les signes d'intoxication par les salicylates on peut citer les acouphènes, les vertiges, les maux de tête, la confusion, la somnolence, l'œdème pulmonaire, la déshydratation due à la transpiration, la diarrhée et les vomissements, l'hypoglycémie, l'hyperventilation, la perturbation de l'équilibre électrolytique et du pH sanguin, et l'hyperthermie. Le traitement classique contre l'intoxication par les salicylates peut être bénéfique en cas de surdosage

aigu. L'hypoglycémie, ainsi que les déséquilibres hydro-électrolytiques doivent être corrigés par l'administration du traitement adéquat. Une fonction rénale appropriée doit être maintenue.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

#### **Mécanisme d'action**

FIVASA contient de la mésalazine, également connu sous le nom d'acide 5-aminosalicylique, qui a un effet anti-inflammatoire local sur les cellules muqueuses du colon via des mécanismes qui n'ont pas encore été entièrement clarifiés.

Il a été démontré que FIVASA empêchait la migration stimulée par LTB<sub>4</sub> des macrophages intestinaux, en limitant cette migration aux zones inflammées. La production des leucotriènes pro-inflammatoires (LTB<sub>4</sub> et 5-HETE) dans les macrophages de la paroi intestinale est de ce fait inhibée. Il a été montré que FIVASA activait les récepteurs PPAR- $\gamma$  qui contrecarrent l'activation nucléaire des réponses inflammatoires intestinales.

#### **Effets pharmacodynamiques**

Le comprimé de FIVASA contient un noyau de 1600 mg de mésalazine recouvert d'un enrobage multicouche. Cet enrobage est composé d'une couche d'un copolymère acide méthacrylique - méthacrylate de méthyle (Eudragit S) combiné à des particules d'amidon sur une couche de tampon alcalin intermédiaire (qui accélère la libération du médicament). L'enrobage est conçu pour retarder la libération de la mésalazine jusqu'à ce que les liquides intestinaux atteignent un pH de 7. L'amidon peut être digéré par les bactéries du colon et permet donc une libération finale si elle n'est pas intervenue avant. La biodisponibilité systémique / les concentrations sanguines de la mésalazine n'ont donc aucun lien avec l'efficacité thérapeutique, mais sont plutôt un critère pour la tolérance.

Le risque de cancer colorectal (CCR) est légèrement accru en cas de rectocolite hémorragique.

Les effets observés avec la mésalazine dans les modèles expérimentaux et d'après les biopsies de patients indiquent que la mésalazine prévient le CCR associé à une rectocolite grâce à une régulation à la baisse des voies de signalisation inflammatoires, qu'elles dépendent ou non de l'inflammation, qui sont impliquées dans le développement du CCR associé à une rectocolite. Les données issues des méta-analyses au sein des populations présentant une rémission ou une rechute, fournissent néanmoins des informations cliniques contradictoires quant au profil risque-bénéfice de la mésalazine dans la carcinogenèse de la rectocolite hémorragique.

#### **Efficacité et sécurité clinique**

##### *Traitement d'attaque des poussées légères à modérées de la rectocolite hémorragique*

Cette indication a été étudiée dans une étude randomisée, contrôlée par un médicament actif (comprimés de mésalazine 400 mg gastro-résistants), en double aveugle, multicentrique de non-infériorité, avec 817 patients recevant 3,2 g de mésalazine tous les jours pendant 8 semaines. À la semaine 8, 22,4 % des patients suivant le protocole et traités avec des comprimés de FIVASA 1600 mg et 24,6 % de ceux traités avec des comprimés de mésalazine 400 mg ont obtenu une rémission clinique et endoscopique. La différence non ajustée d'un groupe à l'autre était de 2,2 % (intervalle de confiance 95 % : - 8,1 % jusqu'à 3,8 %). En prenant en considération la marge prédéfinie de non-infériorité de -10 %, des comprimés de FIVASA 1600 mg pris une fois par jour étaient considérés comme étant non-inférieurs à des comprimés de mésalazine 400 mg pris deux fois par jour, en ce qui concerne l'induction de la rémission clinique et endoscopique définie comme un score de Mayo inférieur ou égal à 2 et aucun sous-score strictement supérieur à 1.

Un total de 10,3 % des patients traités avec des comprimés de FIVASA 1600 mg et 9,8 % de ceux traités avec des comprimés de mésalazine 400 mg ont signalé des événements indésirables liés au traitement. L'incidence des événements indésirables graves (EIG) dans les deux groupes de traitement était de 2,0 % contre 1,7 %.

A la semaine 8, 243 patients ne présentant pas de réponse clinique et endoscopique (définie comme une diminution du score de Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30% par rapport à la valeur initiale avec une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou avec un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1), ont continué à être traités avec des comprimés de FIVASA 1600 mg à une dose augmentée à 4,8 g/j de mésalazine tous les jours pendant 8 semaines.

A la semaine 16, 75,3% des patients avaient obtenu une réponse clinique (définie comme une diminution du score de Mayo partiel d'au moins 2 points et d'au moins 30% par rapport à la valeur initiale avec une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou avec un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1).

### *Entretien*

675 patients ont participé à une prolongation ouverte de l'étude d'induction. La posologie journalière de FIVASA pendant la phase d'entretien a été déterminée en fonction des résultats à 12 semaines ou 16 semaines. Les patients en rémission clinique (202) à la semaine 12 ont reçu 1,6 g/jour alors que ceux présentant une réponse clinique (274) à la semaine 12 ont reçu 3,2 g/jour. La rémission clinique était définie comme des sous-scores de Mayo pour le saignement rectal et la fréquence des selles égaux à 0. La réponse clinique était définie comme une diminution du score de Mayo partiel d'au moins 2 points et d'au moins 30% par rapport à la valeur initiale avec une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou avec un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1.

Les patients qui n'avaient initialement pas répondu à la semaine 8 et qui ont répondu après 8 semaines supplémentaires avec 4,8 g de FIVASA par jour (199), sont restés à 4,8 g pendant 22 semaines supplémentaires.

À la semaine 38, 70,3 % (142/202) avec 1,6 g/jour se sont maintenus en rémission. 33,9 % (93/274) et 30,7 % (61/199) de patients supplémentaires dans les groupes de posologie 3,2 g/jour et 4,8 g/jour, ont respectivement connu une rémission clinique ultérieure.

L'incidence des EIG dans la prolongation ouverte d'entretien était limitée et indépendante de la posologie quotidienne, avec 5,0 % (10/202), 4,4 % (12/274) et 1,5 % (3/199) des patients dans les groupes aux posologies 1,6, 3,2 et 4,8 g étant affectés.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Les comprimés de FIVASA possèdent une libération modifiée de la mésalazine, notamment gastro-résistante, qui commence seulement à un pH supérieur à 7, c.-à-d. dans l'iléon terminal et le colon. Environ 31 % d'une prise par voie orale (état à jeun) sont absorbés, si l'on se base sur des données d'excrétion urinaire pendant 60 heures. Une posologie unique d'un comprimé à libération modifiée de FIVASA 1600 mg chez des sujets volontaires en bonne santé et à jeun ont eu comme conséquence une augmentation de 1,5 fois de la Cmax de mésalazine et une augmentation de 1,5 fois de l'AUC par rapport à l'état non à jeun.

### **Distribution**

Environ 43 % de la mésalazine et 78 % de la N-acétyl-mésalazine sont liés aux protéines plasmatiques. Environ 75 % de la posologie administrée restent dans la lumière de l'intestin et les muqueuses. Le volume apparent moyen de distribution (V<sub>dw</sub>) était de 12,1 l/kg. De faibles concentrations de mésalazine et de N-acétyl-mésalazine ont été détectées dans le lait maternel humain. L'importance clinique de cette observation n'a pas été déterminée.

### **Biotransformation**

La mésalazine est métabolisée par la muqueuse intestinale et le foie et transformée en métabolite inactif N-acétyl-mésalazine. En se basant sur les données d'excrétion urinaire, la posologie absorbée est excrétée à plus de 95 % sous forme de métabolites.

### **Élimination**

L'élimination de la mésalazine est essentiellement urinaire et fécale, sous forme de mésalazine et de son métabolite de N-acétyl. Environ 23 % de la posologie administrée ont été récupérés dans l'urine dans les 60 h après alimentation, et 31 % en cas d'administration à jeun (posologie unique avec un comprimé 1600 mg). La demi-vie d'élimination médiane de la mésalazine était de 20 heures (intervalle: 5 à 77 heures).

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Noyau :

Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

#### Enrobage :

Hypromellose, macrogol 6000, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2), citrate de triéthyle, monostéarate de glycérol (40-55), polysorbate 80, dihydrogénophosphate de potassium, amidon de maïs, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquette (PVC/aluminium) de 30, 60 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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 BADEN  
ALLEMAGNE

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

- 34009 301 998 6 2 : comprimés en plaquette (PVC/aluminium). Boîte de 30.
- 34009 301 998 7 9 : comprimés en plaquette (PVC/aluminium). Boîte de 60.
- 34009 301 998 8 6 : comprimés en plaquette (PVC/aluminium). Boîte de 90.

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

Date de première autorisation : 4 février 2020

Date de dernier renouvellement : 16 juillet 2024

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

6 juin 2025

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

---

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

Liste II