

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROWASA 250 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mésalazine..... 250,00 mg

Pour un comprimé enrobé gastro-résistant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé gastro-résistant

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Maladie de Crohn : prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE ET AU GRAND ENFANT.

Traitement d'attaque de la rectocolite hémorragique :

- 2 à 4 g par jour, soit 8 à 16 comprimés par jour.
- La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement.
- La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.
- Les comprimés dosés à 500 mg sont mieux adaptés au traitement d'attaque.

Traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique :

- 0,75 à 1,5 g par jour, soit 3 à 6 comprimés par jour (1 à 2 comprimés 3 fois par jour).

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn :

- 1,5 g à 2 g par jour, soit 6 à 8 comprimés par jour
- La durée de traitement est limitée à 2 ans.

Mode d'administration

Voie orale.

A répartir en 3 à 4 prises au cours des repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des néphropathies (néphrites tubulo-interstitielles ou syndromes néphrotiques) ont été rapportées (exceptionnellement avec la forme rectale). 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 réalisés 2 fois par an.

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.

Ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine.

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).

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.

Réactions indésirables cutanées graves

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systématiques (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

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

+ Mercaptopurine

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la mésalazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Cependant, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Compte tenu de l'indication de ce médicament, le traitement par mésalazine sera poursuivi aux doses efficaces les plus faibles possibles, en évitant de dépasser la posologie de 2 g par jour.

En effet, au-delà de cette dose, les concentrations plasmatiques de mésalazine, qui est un dérivé salicylé, sont susceptibles d'exposer le fœtus à des effets indésirables, notamment rénaux (type AINS). Un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal (avec hyperéchogénicité des reins fœtaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/jour *per os* de mésalazine au 2ème trimestre de la grossesse.

Il convient donc, si une posologie supérieure à 2 g/jour est requise, de recourir si possible à une autre thérapeutique mieux évaluée en cours de grossesse.

Dans le cas contraire, une surveillance échographique rénale fœtale est nécessaire.

Allaitement

Le passage de la méسالazine dans le lait maternel est faible. Néanmoins, il n'existe pas d'études documentant le passage de la méسالazine dans le lait par des dosages répétés.

L'allaitement pendant un traitement par ce médicament semble possible. Toutefois, l'innocuité à long terme n'est pas prouvée. De plus, la survenue d'un rash ou d'une diarrhée ne peut être exclue.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés à des fréquences correspondant à : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et après la commercialisation sont décrits ci-après:

Système MedDRA Classification des Organes (SOC)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent (\geq 1/1 000, $<$ 1/100)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10$ 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique				Modification de la numération sanguine (leucopénie, neutropénie thrombocytopénie), anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie)	
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité y compris éruption allergique, fièvre d'origine médicamenteuse, syndrome similaire lupoïde, pancolite	
Affections du système nerveux	Céphalées	Somnolence frissons	Sensation vertigineuse	Neuropathie périphérique	Hypertension intracrânienne idiopathique (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques		Tachycardie	Myocardite et		
Pathologies vasculaires	Hypertension	Hypotension			
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales				Réactions allergiques et fibrose pulmonaires (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite allergique, éosinophilie pulmonaire, pneumopathie interstitielle, infiltration pulmonaire, pneumonie)	
Affections gastrointestinales	Diarrhées, nausées,	Douleurs abdominales	Flatulence, vomissements	Pancréatite, pancréatite aiguë	

	distension abdominale				
Affections hépatobiliaires				Hépatite, hépatite cholestatique. Anomalies transitoires de la fonction hépatique (augmentation des transaminases et cholestase). Cholélithiase.	
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Prurit cutané	Photosensibilité*	Alopécie	Syndrome de Stevens- Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET), œdème de Quincke Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systématiques (DRESS)
Affection musculo-squelettiques et systémiques				Myalgie, arthralgie	
Affections du rein et des voies urinaires				Altération de la fonction rénale, y néphrite interstitielle aiguë et chronique, et insuffisance rénale	Néphrolithiase**
Affections des organes de reproduction et du sein				Oligospermie (réversible)	

* 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.

** voir la rubrique 4.4 pour plus de détails.

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

Sans objet

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire intestinaux, code ATC : A07EC02

Il a été montré que les patients atteints de RCH les plus à risque de développer un cancer colorectal sont ceux ayant une colite ancienne (plus de huit ans d'évolution), des lésions de colite étendue (atteignant ou dépassant le colon gauche), une cholangite sclérosante primitive associée ou un antécédent familial au premier degré de cancer colique.

Une méta-analyse de 9 études d'observation (3 études de cohorte et 6 études cas-témoin) ayant inclus 334 cas de cancer colorectal et 140 cas de dysplasie pour un total de 1932 patients atteints de RCH, a montré que le risque de cancer colorectal était d'environ 50% plus faible chez les patients prenant régulièrement de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) que chez ceux prenant du 5-ASA de manière irrégulière ou n'en prenant pas.

La réduction du risque de cancer colorectal par le 5-ASA, si elle est confirmée, mettrait en jeu à la fois des mécanismes liés aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés antitumorales intrinsèques de la molécule.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

A la posologie quotidienne de 1,5 g en trois prises, les concentrations plasmatiques en plateau du 5-ASA et son métabolite principal, l'acétylamino-5-salicylate (5-AS-Ac) sont faibles, respectivement 0,7 µg/ml et 1,2 µg/ml.

A la posologie quotidienne de 750 mg en trois prises, les valeurs correspondantes sont 0,4 µg/ml et 1 µg/ml. Le pic sérique du 5-ASA et du 5-AS-Ac est observé environ 5 heures après son administration.

Distribution

Des études isotopiques ont montré chez l'homme que le comprimé ne se délitait pas dans l'estomac même après un temps de séjour prolongé.

Le délitement du comprimé survient en moyenne 3,2 heures après avoir franchi le pylore. Dans tous les cas, ce délitement a lieu dans la partie distale de l'iléon ou dans le colon ascendant.

Élimination

La demi-vie du 5-ASA est courte (de l'ordre d'une heure). Son élimination se fait essentiellement par transformation métabolique ; l'Ac-5-ASA est son principal métabolite. L'acétylation du 5-ASA a lieu en majeure partie dans le foie.

La demi-vie terminale de l'Ac-5-ASA est de l'ordre de 24 heures.

Lors de l'administration répétée à la dose de 1500 mg par jour en 3 prises, environ 90% de la dose de 5-ASA ingérée sont retrouvés chez les sujets normaux avec en moyenne, 40-50% dans les selles et 35-50% dans les urines, dont la majeure partie sous forme du dérivé acétylé (80-90% dans les urines, 65-70% dans les selles).

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carbonate de sodium anhydre, glycine, povidone, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de calcium.

Enrobage : talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, macrogol 6000, povidone, sébacate de dibutyle, copolymère d'acide méthacrylique (type C) (solution à 12,5%) (Eudragit L 12,5).

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

60, 90, 120 ou 180 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Utilisation dans la population pédiatrique

Pas d'exigences particulières.

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

TEOFARMA S.R.L.

VIA F.LLI CERVI, 8

27010 VALLE SALIMBENE (PV)

ITALIE

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

- 34009 333 824 8 3 : plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 60 comprimés
- 34009 333 825 4 4 : plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 90 comprimés
- 34009 333 826 0 5 : plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 120 comprimés
- 34009 333 827 7 3 : plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 180 comprimés

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

Date de première autorisation:14 mai 1991

Date de dernier renouvellement:14 mai 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

3 février 2025

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II