

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROWASA 500 mg, suppositoire

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mésalazine..... 500,00 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

Localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique.

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

RESERVE A L'ADULTE ET AU GRAND ENFANT.

Voie rectale.

Un suppositoire 2 à 3 fois par jour pendant 4 semaines.

##### 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 hyperéchogénéité des reins fœtaux) et insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/jour *per os* de mésalazine au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

### **Allaitement**

Le passage de la mésalazine dans le lait maternel est faible. Néanmoins, il n'existe pas d'études documentant le passage de la mésalazine 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 mésalazine (voir rubrique 4.4).

Réaction d'intolérance locale : difficulté à garder le suppositoire, démangeaisons, sensation de spasme du canal anal.

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

| <b>Système MedDRA<br/>Classification des Organes (SOC)</b> | <b>Fréquent<br/>(≥1/100, &lt;1/10)</b> | <b>Peu fréquent (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b> | <b>Rare (≥1/10000, &lt;1/1000)</b> | <b>Très rare (&lt;1/10 000)</b>  | <b>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b> |
|--|--|---|------------------------------------|--|--|
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |  |   |                                    | Modification de la numération sanguine (leucopénie, neutropénie thrombocytopénie), anémie aplasique, agranulocytose, pancytopenie) |  |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                   |  |   |                                    | Réactions d'hypersensibilité y compris éruption allergique, fièvre d'origine médicamenteuse, syndrome similaire lupoïde, pancolite |  |
| <b>Affections du système nerveux</b>                       | Céphalées                              | Somnolence frissons                         | Sensation vertigineuse             | Neuropathie périphérique   | Hypertension intracrânienne idiopathique (voir rubrique 4.4)                             |
| <b>Affections cardiaques</b>                               |  | Tachycardie                                 | Myocardite et péricardite          |  |  |
| <b>Pathologies vasculaires</b>                             | Hypertension                           | Hypotension                                 |                                    |  |  |

|  |   |                      |                          |   |  |
|--|---|----------------------|--------------------------|---|--|
| <b>Affections respiratoires thoraciques et médiastinales</b> |   |                      |                          | Réactions allergiques et fibrose pulmonaires (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite allergique, éosinophilie pulmonaire, pneumopathie interstitielle, infiltration pulmonaire, pneumonie) |  |
| <b>Affections gastrointestinales</b>                         | Diarrhées, nausées, distension abdominale | Douleurs abdominales | Flatulence, vomissements | Pancréatite, pancréatite aiguë  |  |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                            |   |                      |                          | Hépatite, hépatite cholestatique<br>.<br>Anomalies transitoires de la fonction hépatique (augmentation des transaminases et cholestase).<br>Cholélithiase.  |  |
| <b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b>          | Rash                                      | Prurit cutané        | Photosensibilisé*        | Alopécie  | Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET), œdème de Quincke<br><br>Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systématiques (DRESS) |

|  |  |  |  |  |                   |
|--|--|--|--|--|-------------------|
| <b>Affection musculo-squelettiques et systémiques</b>    |  |  |  | Myalgie, arthralgie  |                   |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>         |  |  |  | Altération de la fonction rénale, y compris néphrite interstitielle aiguë et chronique, et insuffisance rénale | Néphrolithiase ** |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> |  |  |  | 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 : AGENT INTESTINAL ANTI-INFLAMMATOIRE.**

**(A: appareil digestif et métabolisme)**

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.

A la posologie quotidienne de 1,5 g, les concentrations plasmatiques en plateau de la mésalazine (5-ASA) et de son métabolite principal, l'acétylamino-5 salicylate (5-As-Ac) sont respectivement de 0,1 et de 0,5 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**

Non renseigné.

## **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 à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25°C.

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

10, 15 ou 30 suppositoires sous plaquettes thermoformées (PE/PVC).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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 335 035 0 5: 10 suppositoires sous plaquette thermoformée (PE/PVC)
- 34009 335 036 7 3: 15 suppositoires sous plaquette thermoformée (PE/PVC)
- 34009 335 037 3 4: 30 suppositoires sous plaquette thermoformée (PE/PVC)

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

Date de première autorisation: 25 mai 1992

Date de dernier renouvellement : 25 mai 2007

## **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