

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 avril 2015

FIVASA 400 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Boîte de 100 (CIP : 34009 347 861 8 1)

FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Boîte de 90 (CIP : 34009 358 568 5 2)

FIVASA 500 mg, suppositoire

Boîte de 30 (CIP : 34009 358 811 7 5)

Laboratoire NORGINE PHARMA

DCI	mésalazine
Code ATC (2015)	A07EC02 (acide aminosalicylique et analogues)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>FIVASA 400 mg, comprimé enrobé gastrorésistant FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastrorésistant « <u>Rectocolite hémorragique</u> : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. <u>Maladie de Crohn</u> : traitement d'entretien. »</p> <p>FIVASA 500 mg, suppositoire « <u>Rectocolite hémorragique</u> : traitement d'attaque des localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) dans les formes d'intensité légères ou modérées. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	FIVASA 400 mg, comprimé enrobé gastro-résistant : 22/09/1998 FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastro-résistant : 05/04/2002 FIVASA 500 mg, suppositoire : 06/08/2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale

Classement ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux A07 E Anti-inflammatoires intestinaux A07 EC Acide aminosalicylique et analogues A07 EC02 Mésalazine
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter à compter du 14/04/2010 (JO du 13/10/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 13/01/2010, la Commission a considéré que le SMR de FIVASA était :

- important pour le traitement d'attaque et d'entretien des poussées légères à modérées des rectocolites hémorragiques et pour le traitement des localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique.
- modéré dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

FIVASA 400 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

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

Maladie de Crohn : traitement d'entretien. »

FIVASA 500 mg, suppositoires

« 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 ou modérées. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Rectocolite hémorragique

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité dans la rectocolite hémorragique.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier des études cliniques et méta-analyses résumées dans les tableaux ci-après.

- **Mésalazine par voie orale**

Traitement d'attaque de la rectocolite hémorragique

Etude	Type d'étude	Effectifs	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Feagan BG et al. (2012)¹	Méta-analyse ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la mésalazine versus placebo et à la sulfasalazine (SASP).	48 études 7 776 patients	<ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA (mésalazine) • Placebo ou sulfasalazine • Différents dosages de 5-ASA. 	% d'échec de l'induction de la rémission clinique, globale	<p>5-ASA > placebo : 72 % sous 5-ASA versus 85 % sous placebo (RR = 0,86 ; IC_{95%} = [0,81 ; 0,91]).</p> <p>5-ASA versus sulfasalazine : NS 54 % sous 5-ASA versus 58 % sous sulfasalazine (RR = 0,90 ; IC_{95%} = [0,77 ; 1,04]).</p>
Gross V et al. (2010)²	Objectif : démontrer la non-infériorité du budésônide à la mésalazine chez les patients ayant une RCH légère à modérée Etude, randomisée de 8 semaines, en double-aveugle, double-insu.	343 patients	<ul style="list-style-type: none"> • Budésônide 3 mg 3x/j • Mésalazine 1 g 3x/j 	% de rémission clinique après 8 semaines. (seuil de non-infériorité 15%)	<p>Arrêt des inclusions après une analyse intermédiaire</p> <p>Non-infériorité du budésônide à la mésalazine non démontrée : 54,8 % versus 39,5 %, soit une différence de -15,9 %, IC_{95%} = [-27,1 % ; -4,8 %]</p> <p>Analyses en sous-groupes : Mésalazine > budésônide chez les patients ayant une forme légère (NS dans les formes modérées) ou un taux de CRP > 10 mg/dl à l'inclusion (NS pour les taux de CRP ≤ 10 mg).</p>
Nifkar et al. (2009)³	Méta-analyse ayant comparé la sulfasalazine à d'autres 5-aminosalicylés dont la mésalazine dans le traitement d'entretien de la RCH.	20 études	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sulfasalazine ▪ mésalazine ▪ osalazine ▪ balsalazide (non commercialisé en France) 	% d'amélioration globale, fréquence des rechutes	Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la sulfasalazine versus la mésalazine et versus l'osalazine en termes d'amélioration globale, de fréquence des rechutes et de fréquence des effets indésirables. Aucune hétérogénéité statistique n'a été mise en évidence.

¹ Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012

² 3 g meclizine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;5:129-38

³ A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2009;54(6):1157-1170.

Traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique

Etude	Type d'étude	Effectifs	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Feagan BG et al. (2012)⁴	Méta-analyse ayant évalué l'efficacité et la tolérance des 5-ASA versus placebo et sulfasalazine (SASP).	38 études	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mésalazine ▪ Sulfasalazine ▪ Différents dosage de 5-ASA. ▪ Placebo 	% d'échec du maintien clinique ou endoscopique de la rémission.	<p>mésalazine > placebo : 41% sous 5-ASA versus 58 % sous placebo (7 études ; RR = 0,69 ; IC_{95%} = [0,62 ; 0,77]).</p> <p>Sulfasalazine > mésalazine : 48 % sous 5-ASA versus 43 % sous sulfasalazine (12 études ; RR = 1,14 ; IC_{95%} = [1,03 ; 1,27]).</p>
Prantera C et al. (2009)⁵	Etude randomisée, en double aveugle. Durée : 12 mois	331 patients atteints de rectocolite hémorragique localisée du côté gauche.	<p>MMX : mésalazine 2,4 g/j en une administration</p> <p>Asacol : mésalazine 2,4 g/j en 2 administrations (1,6 g et 0,8 g)</p>	2 co-critères de jugement principaux après 12 mois de traitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ % rémission clinique ▪ % de rémission clinique et endoscopique 	Dans la population ITT, excluant les déviations majeures du protocole : <ul style="list-style-type: none"> - 68,0 % rémissions cliniques avec MMX versus 65,9 % avec Asacol (NS) - 60,9 % de rémissions cliniques et endoscopiques avec MMX versus 61,7 % avec Asacol (NS)

Traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique

Etude	Type d'étude	Effectifs	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Ford AC et al. (2011)	Méta-analyse ayant évalué l'efficacité et la tolérance des 5-ASA versus placebo et les 5-ASA entre eux	<p>Traitement d'attaque : 7 études mésalamine versus placebo</p> <p>Traitement d'entretien : 5 études mésalamine versus placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfasalazine ▪ Mésalamine ▪ Olsalazine ▪ Balsalazide ▪ placebo 	<p>Traitement d'attaque : % d'échec.</p> <p>Traitement d'entretien : % de rechutes.</p>	<p>Traitement d'attaque : % d'échecs</p> <p>Mésalamine > placebo : 58,1 % versus 76,6 %, RR=0,79, IC_{95%} = [0,71 ; 0,88]. Mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études et biais de publication.</p> <p>Traitement d'entretien : % de rechute</p> <p>Mésalamine > placebo : 42,2 % versus 65,0 %, RR=0,65, IC_{95%} = [0,56 ; 0,76]. Mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études.</p>

⁴ Feagan BG et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012

⁵ Prantera C et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:908-18

Traitement de la rectocolite hémorragique chez l'enfant

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Zeisler B et al. (2013)⁶	Etude prospective, observationnelle en Amérique du Nord.	213 patients de moins de 16 ans	Traitement par 5-ASA (mésalazine) pendant 30 jours.	RCH en rémission sans traitement par corticoïdes, à un an après traitement par 5-ASA pendant 30 jours sans avoir recours à un traitement de secours.	Sur les 213 patients, 86 (40 %) étaient sans traitement corticostéroïde avec une évaluation globale de la maladie par le médecin considérée comme inactive à un an, sans traitement de secours.

• Mésalazine par voie locale en suppositoire

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

Etude	Type d'étude	Effectifs	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Watanabe Met al. (2013)⁷	Etude de phase III comparative versus placebo, randomisée en double-aveugle chez des patients ayant une RCH légère à modérée avec une inflammation rectale. Durée : 4 semaines	129 patients japonais.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mésalazine suppo. 1 g ▪ Placebo <p>Les suppositoires étaient administrés une fois par jour, pendant 4 semaines.</p>	% de rémissions endoscopiques après 4 semaines	Mésalazine suppo. > placebo : 81,5 % de rémissions endoscopiques sous mésalazine versus 29,7 % sous placebo (p < 0,0001). L'efficacité de la mésalazine en suppositoire a été confirmée dans tous les types de rectocolite hémorragique avec inflammation rectale.
Andus T et al. (2010)⁸	Etude de phase III, comparative versus placebo randomisée en simple aveugle chez des patients ayant une rectite légère à modérée.	354 patients	Mésalazine suppositoire 1 g une fois par jour vs. mésalazine suppositoire 0,5 g 3 fois par jour durant 6 semaines.	% de rémissions.	Le pourcentage de patients avec rémission était de 87,9 % dans le groupe mésalazine administré 1x/jour et de 90,7 % dans le groupe 3x/jour.

⁶ Zeisler B et al. Outcome following aminosalicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:12-18

⁷ Watanabe Met al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation a placebo-controlled study 2013

⁸ Andus T et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500- mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission de la transparence sur l'efficacité de la mésalazine dans le traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique.

4.1.2 Maladie de Crohn

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité dans la maladie de Crohn. L'analyse de la littérature a permis d'identifier deux méta-analyses présentées dans les tableaux ci-après.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Lim WC et al. (2010)⁹	Méta-analyse d'études randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance des 5-aminosalicylés au placebo et aux corticoïdes en traitement d'induction et d'entretien de la maladie de Crohn légère à modérée.		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfasalazine ▪ Mésalamine (=mésalazine) ▪ Olsalazine ▪ Placebo 	% de rémissions	Mésalazine (faible dose 1 à 2 g/jour et forte dose 3 à 4,5 g/j) versus placebo : NS
Ford AC (2011)¹⁰	<p>Méta-analyse d'essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité des 5-aminosalicylés dans le traitement d'attaque ou en traitement d'entretien de la maladie de Crohn.</p> <p>Comparaison des 5-aminosalicylés versus placebo ou différents dosage du même 5 aminosalicylé.</p>	<p>Traitement d'attaque : 4 études mésalamine versus placebo</p> <p>Traitement d'entretien : 11 études mésalamine versus placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfasalazine ▪ Mésalamine (=mésalazine) ▪ Olsalazine ▪ Balsalazide ▪ Placebo 	<p>Traitement d'attaque : % d'échec.</p> <p>Traitement d'entretien : % de rechutes.</p>	<p>Traitement d'attaque : % d'échecs</p> <p>Mésalamine vs placebo : 71,6 % versus 78,1 %, RR=0,91, IC_{95%} = [0,77 ; 1,06]. Mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études.</p> <p>Traitement d'entretien : % de rechute</p> <p>Mésalamine versus placebo : NS 53,2 % versus 57,2 %, RR=0,94, IC_{95%} = [0,87 ; 1,01]. Mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études.</p>

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission de la transparence sur l'efficacité de la mésalazine dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

⁹ Lim WC et al Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1*

¹⁰ Ford AC. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis, 2011

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/03/2010 au 28/02/2013). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

► Depuis le dernier avis, les modifications suivantes ont été apportées (voir détail en annexe) :

- ajout d'une posologie chez l'enfant de 6 à 18 ans (comprimés à 400 et 800 mg)
- nouvelle rédaction du paragraphe « Effets indésirables »

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), le nombre de prescriptions a été de :

- 9.586 prescriptions pour FIVASA 400 mg, comprimé enrobé gastrorésistant
- 37.343 prescriptions pour FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastrorésistant
- 10.501 prescriptions pour FIVASA 500 mg, suppositoire.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Rectocolite hémorragique

L'objectif du traitement de la RCH est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

Selon la conférence de consensus européenne ECCO¹¹ et le guide ALD¹² édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés (5-ASA), les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine ou 6 mercaptopurine, anti-TNF, méthotrexate ou ciclosporine).

Le traitement d'attaque fait appel aux 5-ASA par voie orale dont la mésalazine. Ils sont réservés au traitement des poussées non sévères coliques étendues (avec atteinte rectosigmoïdienne ou colique gauche), associés aux dérivés aminosalicylés (5-ASA et 4-ASA) par voie rectale. En cas d'échec, un traitement par un corticoïde (voie locale) peut être envisagé.

Après échec ou intolérance des 5-ASA et des corticoïdes, les immunosuppresseurs sont une alternative thérapeutique médicamenteuse à la chirurgie.

La chirurgie est nécessaire chez environ 25 à 45 % des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie.

Le choix de la chirurgie sera fonction de l'âge, l'ancienneté de la RCH, le degré d'extension de la maladie au niveau du côlon, le désir de grossesse, l'état du rectum, les facteurs de risque de cancer du côlon.

Le traitement d'entretien (maintien de la rémission) de 1^{ère} intention des formes légères à modérées est constitué par la sulfasalazine et les 5-ASA selon les recommandations.

¹¹ Dignass A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2012; 6:991-1030.

¹² Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008

Place de la mésalazine dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH

La Commission de la transparence considère que la place de la mésalazine dans le traitement de la RCH n'a pas été modifiée depuis son dernier avis du 11 novembre 2009 : la mésalazine conserve sa place comme traitement d'attaque et d'entretien de 1^{ère} intention dans les formes légères à modérées de la RCH.

4.4.2 Maladie de Crohn

Selon la conférence européenne de consensus ECCO de 2010¹³, le traitement des formes modérées et actives de la maladie de Crohn fait appel aux corticoïdes systémiques ou au budésônide. Les immunosuppresseurs dont l'azathioprine ou le méthotrexate (hors AMM) en association aux corticoïdes constituent aussi une option thérapeutique.

Les anti-TNF peuvent être utilisés chez les patients ayant des signes objectifs de maladie active, cortico-résistante ou cortico-dépendante. Leur rapport efficacité/effets indésirables doit être soigneusement évalué.

Les 5-ASA ont un intérêt limité dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn. La sulfasalazine peut être utilisée dans les atteintes du colon uniquement dans les formes modérées ou en association avec les corticoïdes systémiques. L'intérêt de la mésalazine, au vu des données cliniques controversées, ne peut être définitivement établi. La mésalazine à forte dose pourrait être utile pour prévenir les rechutes de la maladie de Crohn après résection iléale isolée. Chez l'enfant, la mésalazine est employée dans la prévention des rechutes, cependant son efficacité n'a pas été démontrée avec des études appropriées.¹⁴

Les 5-ASA n'ont pas de place dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

Place de la mésalazine dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn :

Au vu des éléments disponibles, la Commission de la transparence considère que la place de la mésalazine est limitée dans le traitement d'entretien dans les formes légères à modérées de la maladie de Crohn.

¹³ Dignass A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010;4:28-62.

¹⁴ Van Assche G et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis 2010 ; 4, 63–101

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16/11/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Rectocolite hémorragique

FIVASA 400 mg et 800 mg, comprimé enrobé gastrorésistant **FIVASA 500 mg, suppositoire**

► La rectocolite hémorragique (RCH) est maladie inflammatoire cryptogénétique intestinale chroniques (MICI). Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

C'est une pathologie grave par sa chronicité et ses complications :

- anorectales très fréquentes dont fissures, abcès, fistules, sténoses,
- occlusions intestinales,
- manifestations associées extra-intestinales de mécanisme immuno-allergique probable, notamment cutanées, oculaires, articulaires, hépatiques, biliaires et pancréatiques.

► Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention dans les formes légères à modérées de rectocolite hémorragique, la forme suppositoire étant réservée aux formes rectales ou rectosigmoïdiennes.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par :

- **FIVASA 400 mg et 800 mg, comprimés enrobés gastrorésistants, reste important dans le traitement d'attaque et d'entretien des poussées légères à modérées des rectocolites hémorragiques ;**
- **FIVASA 500 mg, suppositoire, reste important dans le traitement des localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique.**

5.1.2 Maladie de Crohn

FIVASA 400 mg et 800 mg, comprimés enrobés gastrorésistants

► La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire cryptogénique intestinale (MICI) chronique. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

C'est une pathologie grave par sa chronicité et ses complications :

- anorectales très fréquentes dont fissures, abcès, fistules, sténoses,
- occlusions intestinales,
- manifestations associées extra-intestinales de mécanisme immuno-allergique probable, notamment cutanées, oculaires, articulaires, hépatiques, biliaires et pancréatiques.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Compte tenu des données disponibles dans la littérature, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

► La place de ces spécialités est limitée dans le traitement d'entretien des formes légères à modérées de la maladie de Crohn.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIVASA 400 mg et 800 mg, comprimés enrobés gastro-résistants, reste modéré dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Dernières modifications des RCP de FIVASA 400 mg et 800 mg, comprimés gastro-résistants, et de FIVASA 500 mg, suppositoires, depuis le précédent avis.

FIVASA 400 mg – RCP (13/08/2007)	FIVASA 400 mg – RCP en vigueur (14/06/2012)																																			
<p>1. DENOMINATION</p> <p>FIVASA® 400 mg, comprimé enrobé gastro-résistant.</p> <p>2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <table data-bbox="168 726 817 925"> <tr><td>Mésalazine</td><td>400,00 mg</td></tr> <tr><td>Lactose monohydrate</td><td>76,40 mg</td></tr> <tr><td>Carboxyméthylamidon sodique</td><td>18,30 mg</td></tr> <tr><td>Stéarate de magnésium</td><td>6,20 mg</td></tr> <tr><td>Talc</td><td>10,40 mg</td></tr> <tr><td>Povidone (K25)</td><td>8,70 mg</td></tr> <tr><td colspan="2">pour un comprimé nu de 520,00 mg</td></tr> </table> <table data-bbox="168 949 884 1173"> <tr><td colspan="2">Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1 :2) (EUDRAGIT S 12,5 P)</td><td>22,00 mg</td></tr> <tr><td>Talc</td><td></td><td>5,90 mg</td></tr> <tr><td>Phtalate de dibutyle</td><td></td><td>4,40 mg</td></tr> <tr><td>Oxyde de fer jaune (E172)</td><td></td><td>0,50 mg</td></tr> <tr><td>Oxyde de fer rouge (E172)</td><td></td><td>2,90 mg</td></tr> <tr><td>Macrogol 6000</td><td></td><td>0,60 mg</td></tr> <tr><td colspan="3">pour un comprimé enrobé de 556,30 mg</td></tr> </table> <p>[...]</p> <p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></p> <p>RESERVE A L'ADULTE</p>	Mésalazine	400,00 mg	Lactose monohydrate	76,40 mg	Carboxyméthylamidon sodique	18,30 mg	Stéarate de magnésium	6,20 mg	Talc	10,40 mg	Povidone (K25)	8,70 mg	pour un comprimé nu de 520,00 mg		Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1 :2) (EUDRAGIT S 12,5 P)		22,00 mg	Talc		5,90 mg	Phtalate de dibutyle		4,40 mg	Oxyde de fer jaune (E172)		0,50 mg	Oxyde de fer rouge (E172)		2,90 mg	Macrogol 6000		0,60 mg	pour un comprimé enrobé de 556,30 mg			<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>FIVASA 400 mg, comprimé enrobé gastro-résistant</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Mésalazine</p> <p>Pour un comprimé enrobé gastro-résistant.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>[...]</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p>Les données disponibles concernant l'utilisation chez l'enfant (de 6 à 18 ans) sont</p>
Mésalazine	400,00 mg																																			
Lactose monohydrate	76,40 mg																																			
Carboxyméthylamidon sodique	18,30 mg																																			
Stéarate de magnésium	6,20 mg																																			
Talc	10,40 mg																																			
Povidone (K25)	8,70 mg																																			
pour un comprimé nu de 520,00 mg																																				
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1 :2) (EUDRAGIT S 12,5 P)		22,00 mg																																		
Talc		5,90 mg																																		
Phtalate de dibutyle		4,40 mg																																		
Oxyde de fer jaune (E172)		0,50 mg																																		
Oxyde de fer rouge (E172)		2,90 mg																																		
Macrogol 6000		0,60 mg																																		
pour un comprimé enrobé de 556,30 mg																																				

Voie orale.

A répartir en plusieurs prises par jour, au cours des repas.

Traitement d'attaque de la rectocolite hémorragique :

1,6 à 3,2 g par jour soit 4 à 8 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.

Traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique :

0,8 à 1,6 g par jour soit 2 à 4 comprimés par jour.

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn :

2,4 g par jour soit 6 comprimés par jour.

La durée du traitement est limitée à 2 ans.

[...]

limitées.

Voie orale.

A répartir en plusieurs prises par jour, au cours des repas.

Traitement d'attaque de la rectocolite hémorragique :

Adultes

- 1,6 à 3,2 g par jour soit 4 à 8 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.

Enfants à partir de 6 ans

Posologie à déterminer individuellement en commençant par la dose de 30-50mg/kg/jour en plusieurs prises.

Dose maximale : 75mg/kg/jour en plusieurs prises.

La dose totale ne devrait pas dépasser 4g/jour.

Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40kg : la moitié de la dose adulte,
- à partir de 40kg : la dose adulte.

Traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique :

Adultes

- 0,8 à 1,6 g par jour soit 2 à 4 comprimés par jour.

Enfants à partir de 6 ans

La posologie est à déterminer individuellement en commençant par la dose de 15-30mg/kg/jour en plusieurs prises.

La dose totale ne devrait pas dépasser 2g/jour.

Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40kg : la moitié de la dose adulte,
- à partir de 40kg : la dose adulte.

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn :

Adultes

- 2,4 g par jour soit 6 comprimés par jour.

La durée du traitement est limitée à 2 ans.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

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 insuffisance hépatique.

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

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase.

[...]

Enfants à partir de 6 ans

La posologie est à déterminer individuellement en commençant par la dose de 15-30mg/kg/jour en plusieurs prises.

La dose totale ne devrait pas dépasser 2g/jour.

Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40kg : la moitié de la dose adulte,
- à partir de 40kg : la dose adulte. [...]

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- 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 insuffisance hépatique.

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

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase.

- Un nombre limité de cas de comprimés retrouvés intacts dans les selles a été rapporté. Ce qui semble être des comprimés intacts pourrait, dans certains cas, être en fait des enveloppes de comprimés quasiment vides. FIVASA comprimé enrobé gastro-résistant libère son principe actif même si une partie de l'enveloppe n'est pas dissoute. Une fois le pH 7.0 atteint, quelques fissures dans l'enrobage suffisent pour libérer la mésalazine des comprimés. Cette libération est alors irréversible et se poursuit en continu, indépendamment du pH intestinal. Si des comprimés sont retrouvés dans les selles de façon répétée, le patient devrait consulter son médecin.

[...]

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

4.8 Effets indésirables

- Quoique exceptionnelles, des néphrites tubulo-interstitielles parfois non réversibles ont été imputées à la mésalazine. Aucun facteur de risque n'a pu être identifié mais l'évolution vers une insuffisance rénale ne s'observe qu'en cas d'exposition durable.
- Des pneumopathies interstitielles, s'exprimant initialement par une toux fébrile, ont été imputées à la mésalazine ; même importantes, les lésions radiologiques disparaissent le plus souvent spontanément en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Ces pneumopathies peuvent évoluer exceptionnellement vers une fibrose pulmonaire.
- Augmentation des transaminases, hépatites.
- Des tableaux évoquant une hypersensibilité ont été observés. Ces tableaux présentent un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, hyperéosinophilie.
- Des pancréatites aiguës peuvent être observées, d'évolution bénigne à l'arrêt de la mésalazine, mais imposant l'arrêt définitif du médicament.
- Atteinte des différentes lignées sanguines.
- 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.
- Il a exceptionnellement été rapporté des cas de lupus induits par la mésalazine, avec des tableaux de péricardite ou pleuropéricardite accompagnés d'éruptions cutanées ou d'arthralgies.

Ces phénomènes peuvent survenir même quand l'effet du traitement est favorable.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

La base de données des essais cliniques de FIVASA inclut 651 patients traités par du FIVASA 400 mg comprimé. Les doses de mésalazine administrées étaient comprises entre 0,8 g/jour et 4,8 g/jour, la durée moyenne de traitement variait de 4 semaines à 4 ans.

Les effets indésirables rapportés au cours de neuf études cliniques menées en double aveugle et de six menées en ouvert et dont l'association à l'utilisation de mésalazine est suspectée ou ne peut être écartée, sont présentées 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 $< 1/1\ 000$, très rare: $< 1/10\ 000$, non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Les seuls effets indésirables très fréquents étaient les céphalées, celles-ci apparaissaient chez environ 17,8% des patients. Les effets indésirables fréquents suivants ont été rapportés : nausées (8,4%), dyspepsie (7,5%), douleur abdominale (4,3%), vertiges (4,0%), rash (2,8%), vomissement (2,5%), arthralgie (2,3%), diarrhée (1,8%) et fièvre (1,7%).

Affections hématologique et du système lymphatique

Peu fréquent: anémie.

Fréquence non connue : hyperéosinophilie, atteintes de différentes lignées sanguines.

Affections du système nerveux

Très fréquent: céphalées.

Fréquent: vertiges.

Peu fréquent: paresthésie, acouphènes.

Affections gastro-intestinales

Fréquent: douleur abdominale, vomissement, nausée, diarrhée, dyspepsie.

Peu fréquent: flatulence.

Fréquence non connue : 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.

Fréquence non connue : alopecie.

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquent: arthralgie.

Peu fréquent: myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: fièvre.

Affections du système immunitaire

Fréquence non connue : hypersensibilité.

Des tableaux évoquant une hypersensibilité ont été observés. Ces tableaux présentent un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, hyperéosinophilie.

Affections cardiaques

Fréquence non connue : myocardite, péricardite, 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

Fréquence non connue : fibrose pulmonaire, pneumopathies interstitielles, dyspnée, toux.

Des pneumopathies interstitielles, s'exprimant initialement par une toux fébrile, ont été imputées à la méthalazine : même importantes, les lésions radiologiques disparaissent le plus souvent spontanément en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Ces pneumopathies peuvent évoluer exceptionnellement vers une fibrose pulmonaire.

Affections hépato-biliaires

Fréquence non connue: augmentation des transaminases, hépatite.

Affections musculosquelettiques et systémiques

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

4.9 Surdosage

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTI-INFLAMMATOIRES INTESTINAUX
Code ATC : A07 EC02

[...]

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence non connue : néphrites tubulo-interstitielles, insuffisance rénale.

Des néphrites tubulo-interstitielles parfois non réversibles ont été imputées à la mésalazine. Aucun facteur de risque n'a pu être identifié mais l'évolution vers une insuffisance rénale ne s'observe qu'en cas d'exposition durable.

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.

4.9. **Surdosage**

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. **Propriétés pharmacodynamiques**

ANTI-INFLAMMATOIRES 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.

[...]

5.3. **Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

3 ans

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

6.4 Nature et contenance du récipient

100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

347 861-8 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

8- CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Sans objet.

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

NORGINE PHARMA
2 rue Jacques Daguerre
92565 Rueil Malmaison Cedex

10. DATE D'APPROBATION/REVISION : 13/08/07

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, talc, povidone (K 25).

Enrobage : copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2) (Eudragit S 12,5 P), talc, citrate de triéthyle, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), macrogol 6000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

NORGINE PHARMA
2, RUE JACQUES DAGUERRE
92500 RUEIL MALMAISON

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

- 347 861-8 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

14 juin 2012

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

FIVASA 800 mg – RCP (13/08/2007)	FIVASA 800 mg – RCP (14/06/2012)
<p>1. DENOMINATION :</p> <p>FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastro-résistant</p> <p>[...]</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>RESERVE A L'ADULTE. Voie orale. A répartir en plusieurs prises par jour, au cours des repas.</p> <p>Rectocolite hémorragique</p> <p><u>Traitement d'attaque :</u> 1,6 g à 3,2 g (2 à 4 comprimés à 800 mg). La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement. La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.</p> <p><u>Traitement d'entretien :</u> 0,8 g à 1,6 g (1 à 2 comprimés à 800 mg) par jour.</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastro-résistant</p> <p>[...]</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>RESERVE A L'ADULTE. Les données disponibles concernant l'utilisation chez l'enfant (de 6 à 18 ans) sont limitées.</p> <p>Voie orale. A répartir en plusieurs prises par jour, au cours des repas.</p> <p><u>Traitement d'attaque de la rectocolite hémorragique :</u></p> <p>Adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,6 g à 3,2 g (2 à 4 comprimés à 800 mg). <p>La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement. La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.</p> <p>Enfants à partir de 6 ans</p> <p>Posologie à déterminer individuellement en commençant par la dose de 30-50mg/kg/jour en plusieurs prises.</p> <p>Dose maximale : 75mg/kg/jour en plusieurs prises.</p> <p>La dose totale ne devrait pas dépasser 4g/jour.</p> <p>Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> pesant jusqu'à 40kg : la moitié de la dose adulte, à partir de 40kg : la dose adulte. <p><u>Traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique :</u></p> <p>Adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> 0,8 g à 1,6 g (1 à 2 comprimés à 800 mg) par jour.

Maladie de Crohn

Traitement d'entretien :

2,4 g (3 comprimés à 800 mg) par jour.

La durée du traitement est limitée à 2 ans.

[...]

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Des néphropathies (néphrites tubulo-interstitielles ou syndromes néphrotiques) ont été rapportées. 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 insuffisance hépatique.

Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe

Enfants à partir de 6 ans

Posologie à déterminer individuellement en commençant par la dose de 15-30mg/kg/jour en plusieurs prises.

La dose totale ne devrait pas dépasser 2g/jour.

Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40kg : la moitié de la dose adulte,
- à partir de 40kg : la dose adulte.

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn :

Adultes

- 2,4 g (3 comprimés à 800 mg) par jour.

La durée du traitement est limitée à 2 ans.

Enfants à partir de 6 ans

La posologie est à déterminer individuellement en commençant par la dose de 15-30mg/kg/jour en plusieurs prises.

La dose totale ne devrait pas dépasser 2g/jour.

Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40kg : la moitié de la dose adulte,
- à partir de 40kg : la dose adulte.

[...]

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

[...]

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

- Quoiqu'exceptionnelles, des néphrites tubulo-interstitielles parfois non réversibles ont été imputées à la mésalazine. Aucun facteur de risque n'a pu être identifié mais l'évolution vers une insuffisance rénale ne s'observe qu'en cas d'exposition durable.
- Des pneumopathies interstitielles, s'exprimant initialement par une toux fébrile, ont été imputées à la mésalazine ; même importantes, les lésions radiologiques disparaissent le plus souvent spontanément en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Ces pneumopathies peuvent évoluer exceptionnellement vers une fibrose pulmonaire.
- Augmentation des transaminases, hépatites.
- Des tableaux évoquant une hypersensibilité ont été observés. Ces tableaux présentent un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, hyperéosinophilie.
- Des pancréatites aiguës peuvent être observées, d'évolution bénigne à l'arrêt de la mésalazine, mais imposant l'arrêt définitif du médicament.
- Atteintes de différentes lignées sanguines.
- 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.
- Il a exceptionnellement été rapporté des cas de lupus induits par la

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase.

- Un nombre limité de cas de comprimés retrouvés intacts dans les selles a été rapporté. Ce qui semble être des comprimés intacts pourrait, dans certains cas, être en fait des enveloppes de comprimés quasiment vides. FIVASA comprimé enrobé gastro résistant libère son principe actif même si une partie de l'enveloppe n'est pas dissoute. Une fois le pH 7.0 atteint, quelques fissures dans l'enrobage suffisent pour libérer la mésalazine des comprimés. Cette libération est alors irréversible et se poursuit en continu, indépendamment du pH intestinal. Si des comprimés sont retrouvés dans les selles de façon répétée, le patient devrait consulter son médecin.

[...]

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

La base de données des essais cliniques de FIVASA inclut 651 patients traités par du FIVASA 400 mg comprimé. Les doses de mésalazine administrées étaient comprises entre 0,8 g/jour et 4,8 g/jour, la durée moyenne de traitement variait de 4 semaines à 4 ans.

Les effets indésirables rapportés au cours de neuf études cliniques menées en double aveugle et de six menées en ouvert et dont l'association à l'utilisation de mésalazine est suspectée ou ne peut être écartée, sont présentées 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: $< 1/10\ 000$, non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Les seuls effets indésirables très fréquents étaient les céphalées, celles-ci apparaissaient chez environ 17,8% des patients. Les effets indésirables fréquents suivant ont été rapportés : nausées (8,4%), dyspepsie (7,5%), douleur abdominale (4,3%), vertiges (4,0%), rash (2,8%), vomissement (2,5%), arthralgie (2,3%), diarrhée (1,8%) et fièvre (1,7%).

Affections hématologique et du système lymphatique

Peu fréquent: anémie.

Fréquence non connue : hyperéosinophilie, atteintes de différentes lignées sanguines.

Affections du système nerveux

mésalazine, avec des tableaux de péricardite ou pleuropéricardite accompagnés d'éruptions cutanées ou d'arthralgies.

Ces phénomènes peuvent survenir même quand l'effet du traitement est favorable.

Très fréquent: céphalées.

Fréquent: vertiges.

Peu fréquent: paresthésie, acouphènes.

Affections gastro-intestinales

Fréquent: douleur abdominale, vomissement, nausée, diarrhée, dyspepsie.

Peu fréquent: flatulence.

Fréquence non connue : 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.

Fréquence non connue : alopecie.

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquent: arthralgie.

Peu fréquent: myalgie.

Fréquence non connue: 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.

Affections du système immunitaire

Fréquence non connue : hypersensibilité.

Des tableaux évoquant une hypersensibilité ont été observés. Ces tableaux présentent un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, hyperéosinophilie.

Affections cardiaques

Fréquence non connue : myocardite, péricardite, 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.

<p>4.9 Surdosage</p> <p>Sans objet</p> <p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>ANTI-INFLAMMATOIRES INTESTINAUX Code ATC : A07EC02</p> <p>[...]</p>	<p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p> <p>Fréquence non connue : fibrose pulmonaire, pneumopathies interstitielles, dyspnée, toux.</p> <p>Des pneumopathies interstitielles, s'exprimant initialement par une toux fébrile, ont été imputées à la mésalazine : même importantes, les lésions radiologiques disparaissent le plus souvent spontanément en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Ces pneumopathies peuvent évoluer exceptionnellement vers une fibrose pulmonaire.</p> <p>Affections hépato-biliaires</p> <p>Fréquence non connue: augmentation des transaminases, hépatite.</p> <p>Affections du rein et des voies urinaires</p> <p>Fréquence non connue : néphrites tubulo-interstitielles, insuffisance rénale,</p> <p>Des néphrites tubulo-interstitielles parfois non réversibles ont été imputées à la mésalazine. Aucun facteur de risque n'a pu être identifié mais l'évolution vers une insuffisance rénale ne s'observe qu'en cas d'exposition durable.</p> <p>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.</p> <p>4.9. Surdosage</p> <p>Sans objet.</p> <p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>ANTI INFLAMMATOIRES INTESTINAUX</p> <p>Code ATC : A07 EC02</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
---	--

	<p>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 anti-tumorales intrinsèques de la molécule.</p> <p>[...]</p>
<p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</p> <p>Sans objet.</p>	<p style="text-align: center;">CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</p> <p>Médicament non soumis à prescription médicale</p>

FIVASA® 500 mg, suppositoire – RCP (13/08/2007)	FIVASA® 500 mg, suppositoire – RCP en vigueur (30/04/2013)
<p>1. DENOMINATION</p> <p>FIVASA® 500 mg, suppositoire</p> <p>[...]</p> <p>4.8 - <u>Effets indésirables</u></p> <p>Quoiqu'exceptionnelles, des néphrites tubulo-interstitielles parfois non réversibles ont été imputées à la mésalazine. Aucun facteur de risque n'a pu être identifié mais l'évolution vers une insuffisance rénale ne s'observe qu'en cas d'exposition durable.</p> <p>Des pneumopathies interstitielles, s'exprimant initialement par une toux fébrile, ont été imputées à la mésalazine ; même importantes, les lésions radiologiques disparaissent le plus souvent spontanément en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Ces pneumopathies peuvent évoluer exceptionnellement vers une fibrose pulmonaire.</p> <p>Augmentation des transaminases, hépatites.</p> <p>Des tableaux évoquant une hypersensibilité ont été observés. Ces tableaux présentent un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, hyperéosinophilie.</p> <p>Des pancréatites aiguës peuvent être observées, d'évolution bénigne à l'arrêt de la mésalazine, mais imposant l'arrêt définitif du médicament.</p> <p>Atteintes de différentes lignées sanguines.</p> <p>De rares cas d'alopécie ont été rapportés.</p> <p>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.</p> <p>Il a été exceptionnellement rapporté des cas de lupus induits par la mésalazine, avec des symptômes de péricardite ou pleuropéricardite accompagnés d'éruptions cutanées ou d'arthralgies.</p> <p>Réaction d'intolérance locale : difficulté à garder le suppositoire, démangeaisons, sensation de spasme du canal anal.</p> <p>Ces phénomènes peuvent survenir même quand l'effet du traitement est favorable.</p> <p>[...]</p>	<p>1. DENOMINATION</p> <p>FIVASA® 500 mg, suppositoire</p> <p>[...]</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p>La base de données des essais cliniques de FIVASA inclut 651 patients traités par du FIVASA 400 mg comprimé. Les doses de mésalazine administrées étaient comprises entre 0,8 g/jour et 4,8 g/jour, la durée moyenne de traitement variait de 4 semaines à 4 ans.</p> <p>Les effets indésirables rapportés au cours de neuf études cliniques menées en double aveugle et de six menées en ouvert et dont l'association à l'utilisation de mésalazine est suspectée ou ne peut être écartée, sont présentées par classes de système d'organes.</p> <p>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: $< 1/10\ 000$, non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).</p> <p>Les seuls effets indésirables très fréquents étaient les céphalées, celles-ci apparaissaient chez environ 17,8% des patients. Les effets indésirables fréquents suivant ont été rapportés : nausées (8,4%), dyspepsie (7,5%), douleur abdominale (4,3%), vertiges (4,0%), rash (2,8%), vomissement (2,5%), arthralgie (2,3%), diarrhée (1,8%) et fièvre (1,7%).</p> <p>Affections hématologique et du système lymphatique</p> <p>Peu fréquent: anémie.</p> <p>Fréquence non connue : hyperéosinophilie, atteintes de différentes lignées sanguines.</p> <p>Affections du système nerveux</p> <p>Très fréquent: céphalées.</p> <p>Fréquent: vertiges.</p> <p>Peu fréquent: paresthésie, acouphènes.</p> <p>Affections gastro-intestinales</p> <p>Fréquent: douleur abdominale, vomissement, nausée, diarrhée, dyspepsie.</p> <p>Peu fréquent: flatulence.</p> <p>Fréquence non connue : pancréatites aiguës,</p> <p>Des pancréatites aiguës peuvent être observées, d'évolution bénigne à l'arrêt de la mésalazine, mais imposant l'arrêt définitif du médicament.</p>

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: rash.

Peu fréquent: urticaire, prurit.

Fréquence non connue : alopecie.

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquent: arthralgie.

Peu fréquent: myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: fièvre.

Affections du système immunitaire

Fréquence non connue : hypersensibilité.

Des tableaux évoquant une hypersensibilité ont été observés. Ces tableaux présentent un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, hyperéosinophilie.

Affections cardiaques

Fréquence non connue : myocardite, péricardite, 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

Fréquence non connue : fibrose pulmonaire, pneumopathies interstitielles, dyspnée, toux.

Des pneumopathies interstitielles, s'exprimant initialement par une toux fébrile, ont été imputées à la mésalazine : même importantes, les lésions radiologiques disparaissent le plus souvent spontanément en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Ces pneumopathies peuvent évoluer exceptionnellement vers une fibrose pulmonaire.

Affections hépatobiliaires

Fréquence non connue: augmentation des transaminases, hépatite.

Affections musculosquelettiques et systémiques

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

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence non connue : néphrites tubulo-interstitielles, insuffisance rénale.

	<p>Des néphrites tubulo-interstitielles parfois non réversibles ont été imputées à la mésalazine. Aucun facteur de risque n'a pu être identifié mais l'évolution vers une insuffisance rénale ne s'observe qu'en cas d'exposition durable. 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.</p> <p>[...]</p>
<p><u>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</u></p> <p>Sans objet.</p>	<p><u>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</u></p> <p>Médicament non soumis à prescription médicale.</p>