ANSM - Mis à jour le : 06/06/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastrorésistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mésalazine..... 800 mg

Excipient(s) à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé gastrorésistant.

Comprimé rougeâtre à brunâtre, oblong, de 17 mm de long sur 8 mm de large et 8 mm d'épaisseur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Maladie de Crohn : traitement d'entretien.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les données disponibles concernant l'utilisation chez l'enfant (de 6 à 18 ans) sont limitées.

Traitement d'attaque de la rectocolite hémorragique :

Adultes

- De 2,4 g par jour en une seule prise ou en plusieurs prises (3 comprimés) jusqu'à 4,8 g par jour en plusieurs prises (6 comprimés) au cours des repas.

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 et adolescents

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

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

La dose totale ne devrait pas dépasser 4 g/jour.
Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40 kg : la moitié de la dose adulte,
- à partir de 40 kg : la dose adulte (sans dépasser 4 g/jour).

Traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique :

Adultes

- 1,6 à 2,4 g par jour soit 2 à 3 comprimés par jour en une ou plusieurs prises.

Enfants à partir de 6 ans et adolescents

La posologie est à déterminer individuellement en commençant par la dose de 15-30 mg/kg/jour en plusieurs prises.
La dose totale ne devrait pas dépasser 2 g/jour.
Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

- pesant jusqu'à 40 kg : la moitié de la dose adulte,
- à partir de 40 kg : la dose adulte (sans dépasser 2 g/jour).

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn :

Adultes

- 2,4 g par jour soit 3 comprimés par jour.

Enfants à partir de 6 ans

La posologie est à déterminer individuellement en commençant par la dose de 15-30 mg/kg/jour en plusieurs prises.
La dose totale ne devrait pas dépasser 2 g/jour.
Il est généralement recommandé d'administrer aux enfants :

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

Mode d'administration

Voie orale.
A prendre 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.

- Hypersensibilité connue aux salicylés.

- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des contrôles sanguins (hémogramme, paramètres de la fonction hépatique tels que ALAT ou ASAT, créatininémie) et urinaires (bandelettes) doivent être effectués avant et pendant le traitement, selon l'appréciation du médecin traitant. A titre indicatif, des contrôles sont recommandés 14 jours après l'initiation du traitement, puis deux à trois contrôles avec un intervalle de 4 semaines. Si les résultats sont normaux, les tests devront être effectués tous les 3 mois. Si d'autres symptômes apparaissent, ces tests devront être effectués immédiatement.

- FIVASA ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Une néphrotoxicité induite par la mésalazine doit être suspectée en cas de détérioration de la fonction rénale pendant le traitement.

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

- L'hypovolémie constitue un facteur de risque de survenue de ces néphropathies, la réversibilité apparaît dépendre de la durée du traitement. Un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisées 2 fois par an.

- Ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

- Les patients présentant une pathologie pulmonaire, notamment l'asthme, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement par FIVASA.

- Les patients ayant des antécédents d'effets indésirables liés aux médicaments contenant de la sulfasalazine, devraient être gardés sous surveillance médicale stricte lors de l'initiation d'un traitement par 5-ASA (FIVASA). Si des symptômes aigus d'intolérance se manifestent tels que des crampes abdominales, douleurs abdominales aiguës, fièvre, céphalées intenses ou rash cutané, le traitement par FIVASA devrait être immédiatement interrompu.

- Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

- 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 gastrorésistant 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.

- 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.

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.

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

Associations à prendre en compte

+ Azathioprine, mercaptopurine

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de FIVASA chez la femme enceinte. Cependant, les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent pas d'effets indésirables de la mésalazine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. A ce jour, aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible.

Dans un cas d'utilisation à long terme d'une dose élevée de mésalazine (2-4 g par voie orale) pendant la grossesse, une insuffisance rénale chez un nouveau-né a été décrite.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.

FIVASA ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible.

Allaitement

L'acide N-acétyle-5-aminosalicylique et dans une moindre mesure la mésalazine sont excrétés dans le lait maternel. A ce jour les données chez la femme sur l'utilisation durant l'allaitement sont limitées. La survenue d'une réaction d'hypersensibilité telle qu'une diarrhée chez l'enfant ne peut pas être exclue. FIVASA ne devra être utilisé durant l'allaitement que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible. L'allaitement devra être immédiatement interrompu en cas d'apparition de diarrhée chez l'enfant.

Fertilité

Non applicable.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

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

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie.

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

Fréquence indéterminée : hyperéosinophilie, atteintes de différentes lignées sanguines.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : paresthésie, acouphènes.

Rare : céphalées, vertiges.

Très rare : neuropathie périphérique.

Fréquence indéterminée : hypertension intracrânienne idiopathique (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : dyspepsie.

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

Très rare : pancréatites aigües.

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash.

Peu fréquent : urticaire, prurit.

Rare : Photosensibilité*

*Photosensibilité : Des réactions plus sévères ont été signalées chez des patients ayant des affections cutanées préexistantes telles qu'une dermatite atopique et un eczéma atopique.

Très rare : alopécie.

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

Affections musculosquelettiques et systémiques

Très rare : arthralgie, myalgie.

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fièvre.

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

Affections du système immunitaire

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

Affections cardiaques

Rare : myocardite, péricardite.

Fréquence indéterminée : douleurs thoraciques.

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Fréquence indéterminée : pleurésie

Affections hépato-biliaires

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

Affections du rein et des voies urinaires

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

Fréquence indéterminée : néphrolithiase*

*Voir la rubrique 4.4 pour plus de détails.

Affection des organes de reproduction

Très rare : oligospermie (réversible).

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Il y a quelques cas de surdosage (c'est-à-dire des tentatives de suicide avec de fortes doses de mésalazine par voie orale) qui n'indiquent pas de toxicité rénale ou hépatique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

II 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 côlon 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 anti-tumorales intrinsèques de la molécule.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Libération du 5-ASA dans le tractus digestif

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.

Dans tous les cas, ce délitement a lieu dans la partie distale de l'iléon ou dans le colon ascendant, assurant une délivrance du 5-ASA aux sites préférentiels de l'inflammation.

Absorption

La biodisponibilité par voie orale est d'environ 20%.

Biotransformation

La demi-vie du 5-ASA est courte (de l'ordre d'une heure). Son élimination se fait essentiellement par transformation métabolique ; le N-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.

Élimination

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

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : 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 12,5P), 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, dans l’emballage extérieur et à l'abri de l’humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 ou 90 comprimés sous plaquettes prédécoupées (PVC/Aluminium).
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 MARCHE

TILLOTTS PHARMA GMBH
WARMBACHER STRASSE 80
79618 RHEINFELDEN BADEN
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 358 567 9 1 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 358 568 5 2 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II