

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 des différentes lignées sanguines. • Des péricardites et plus rarement des myocardites se manifestent 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 de la peau et du tissu sous-cutané : rarement photosensibilité. Des réactions plus sévères ont été signalées chez des patients ayant des affections cutanées préexistantes telles qu'une dermatite atopique et un eczème atopique.

#### 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 : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

#### 4.9. Surdosage - Sans objet.

#### 5. PROPRIÉTÉS 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-amino salicylique (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. **Liberation 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. 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. **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. 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. **Métabolisme** : 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. **Elimination** : Lors de l'administration réitérée 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES - 6.1. Liste des excipients** - Carbonate de sodium anhydre, glycine, povidone, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de calcium, croscarmellose sodique. **Enrobage** : talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, macrogol 6000, povidone, sebacate de dibutyle, copolymère d'acide méthacrylique (type C) (solution à 12,5%) (Eudragit L 12,5), copolymère d'acide méthacrylique (type B) (solution à 12,5%) (Eudragit S 12,5), copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyl [1/1] (dispersion à 30%) (Eudragit L 30D).

**6.2. Incompatibilités - Sans objet.** **6.3. Durée de conservation -** 3 ans. **6.4. Précautions particulières de conservation -** A conserver à température ambiante. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur -** 30, 45, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/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 - TEOFARMA S.R.L.**  
VIA F.LLI CERVI, 8 - 27010 VALLE SALIMBENE (PV) - ITALIE  
**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE -** • 34009 333 820 2 5 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium) • 34009 333 821 9 3 : 45 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium) • 34009 333 822 5 4 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium) • 34009 333 823 1 5 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium) • 34009 560 454 7 1 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium)

**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 À JOUR DU TEXTE -** 28 mars 2018  
**11. DOSIMETRIE -** Sans objet.  
**12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES -** Sans objet.

## ROWASA 500 mg, suppositoire

### RESUME DES CARACTÉRISTIQUES 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. DONNÉES CLINIQUES - 4.1. Indications thérapeutiques** - Localisations rectales ou rectosigmoidiennes 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. 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.

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions - Associations à prendre en compte :

+ **Azathioprine** : Risque de majoration de l'effet myélosupresseur 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). + **Mer-**

**captopurine** : Risque de majoration de l'effet myélosupresseur 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 foetal 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 salicylique, 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 2ème 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.

- 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 des différentes lignées sanguines. • Des péricardites et plus rarement des myocardites se manifestent 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. • 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 : rarement photosensibilité. Des réactions plus sévères ont été signalées chez des patients ayant des affections cutanées préexistantes telles qu'une dermatite atopique et un eczème atopique. Ces phénomènes peuvent survenir même quand l'effet du traitement est favorable.

#### 4.8. Effets indésirables -

- 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 des différentes lignées sanguines. • Des péricardites et plus rarement des myocardites se manifestent 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. • 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 : rarement photosensibilité. Des réactions plus sévères ont été signalées chez des patients ayant des affections cutanées préexistantes telles qu'une dermatite atopique et un eczème atopique. Ces phénomènes peuvent survenir même quand l'effet du traitement est favorable.

#### 4.9. Surdosage - Sans objet.

#### 5. PROPRIÉTÉS 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. **Liberation 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 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. **Elimination** : 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES - 6.1. Liste des excipients

- Glycérides hémisynthétiques 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 MARCHE - TEOFARMA S.R.L.

VIA F.LLI CERVI, 8 - 27010 VALLE SALIMBENE (PV) - ITALIE  
**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE -** • 34009 333 820 2 5 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium) • 34009 333 821 9 3 : 45 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium) • 34009 333 822 5 4 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium) • 34009 333 823 1 5 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium) • 34009 560 454 7 1 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium)

#### 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 À JOUR DU TEXTE -

28 mars 2018

#### 11. DOSIMETRIE -

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES -

Sans objet.

#### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE -

Liste II

#### 13. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE - TEOFARMA S.R.L.

VIA F.LLI CERVI, 8 - 27010 VALLE SALIMBENE (PV) - ITALIE

#### 14. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

#### 15. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 25 mai 1992 - Date de dernier renouvellement : 25 mai 2007

#### 16. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE -

28 mars 2018

#### 17. DOSIMETRIE -

Sans objet.

# Rowasa®

## Notice :

1. La mésalazine est efficace dans la prévention des récidives de rectocolite hémorragique. (1)
2. Au stade précoce de la rectocolite hémorragique, un retard d'utilisation de la mésalazine de plus de 2 mois expose le malade à un risque de complications et manifestations extra-intestinales. (2)

## Bibliographie :

1. (Feagan et al., 2012. Oral 5 aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev.2012).
2. (Manser, Manser CN, Borovicka J, Seibold F, Vavricka SR, Lakatos PL, Fried M, Rogler G. Risk factors for complications in patients with ulcerative colitis. United European Gastroenterol J. 2016 Apr;4(2):281-7.

## ROWASA 250 mg, comprimé enrobé gastro-résistant RESUME DES CARACTÉRISTIQUES 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. DONNÉES 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. 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. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** - **Associations à prendre en compte + Azathioprine** - Risque de majoration de l'effet myélosupresseur 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 myélosupresseur 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 foetotoxique 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 salicylique, 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 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** - • 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 évocant 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 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. • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rarement photosensibilisées. Des réactions plus sévères ont été signalées chez des patients ayant des affections cutanées préexistantes telles qu'une dermatite atopique et un eczème atopique.

### 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 : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

### 4.9. Surdosage - Sans objet

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES - 5.1. Propriétés pharmacodynamiques - Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire intestinal, 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 le 5-ASA de manière irrégulière ou n'en prenant pas. La réduction du risque de cancer colorectal par 5-ASA, si elle est confirmée, mettrait en jeu 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-ASAc) 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-ASAc 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 réitérée 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. DONNÉES 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 MARCHE - TEOFARMA S.R.L.

VIA F.LLI CERVI, 8 - 27010 VALLE SALIMBENE (PV) - ITALIE

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

- 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 PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 14 mai 1991 - Date de dernier renouvellement: 14 mai 2006  
**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** - 28 mars 2018

**11. DOSIMÉTRIE** - Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES** - Sans objet.  
CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DELIVRANCE - Liste II

## ROWASA 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant RESUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT - ROWASA 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE - Mésalazine 500,00 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. DONNÉES 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 - 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.

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn : • 1,5 g à 2 g par jour, soit 3 à 4 comprimés par jour. • La durée de traitement est limitée à 2 ans. **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. 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. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** - **Associations à prendre en compte + Azathioprine** - Risque de majoration de l'effet myélosupresseur 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 myélosupresseur 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 foetotoxique 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 salicylique, 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 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** - • 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 évocant 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 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. • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rarement photosensibilisées. Des réactions plus sévères ont été signalées chez des patients ayant des affections cutanées préexistantes telles qu'une dermatite atopique et un eczème atopique.

• 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