

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**PENTASA 1 g, suppositoire****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Mésalazine..... 1,00 g

Pour un suppositoire.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suppositoire.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie rectale

1 suppositoire par jour pendant 2 semaines, à renouveler au besoin pendant 2 semaines.

Introduire le suppositoire profondément dans le rectum, de préférence le soir au coucher.

L'expérience de ce traitement chez les enfants est limitée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue aux salicylés.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère et/ou insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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.

Des tests sanguins (numération formule sanguine, paramètres de la fonction hépatique, tels qu'ALAT ou ASAT, calcul de la clairance de la créatinine et recherche de la protéinurie 2 fois par an) doivent être réalisés avant et pendant le traitement.

A titre indicatif, un bilan de suivi est recommandé 14 jours après le début du traitement, puis deux à trois bilans à 4 semaines d'intervalle. Si les résultats sont normaux, un contrôle peut être effectué tous les trois mois. Si d'autres symptômes surviennent, ce contrôle doit être effectué immédiatement.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

PENTASA ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La néphrotoxicité induite par la mésalazine doit être suspectée chez les patients développant une insuffisance rénale pendant le traitement. 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.

Les patients atteints de maladies pulmonaires, en particulier l'asthme, devraient être très étroitement surveillés durant le traitement (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant des antécédents de réactions indésirables à la sulfasalazine doivent être gardés sous surveillance médicale étroite au début d'un traitement par PENTASA. Si PENTASA provoque des réactions d'intolérance aiguë telles que des crampes abdominales, des douleurs abdominales aiguës, de la fièvre, des maux de tête sévères et des éruptions cutanées, le traitement doit être arrêté immédiatement.

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.

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.

Le blister contenant le suppositoire ne doit être ouvert qu'immédiatement avant son utilisation.

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)

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

Associations à prendre en compte

+ Azathioprine

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

+ Mercaptopurine

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

La mésalazine traverse la barrière placentaire. Sa concentration au niveau du cordon ombilical est plus faible que la concentration dans le sang maternel. Le métabolite acetyl-mésalazine est retrouvé à la même concentration dans le cordon ombilical et dans le sang maternel.

Certaines données montrent une augmentation de malformations congénitales majeures, anomalies cardiovasculaires, du taux de naissance prématurée, de mortalité à la naissance et de faible poids de naissance chez les femmes traitées par la mésalazine. Cependant, ces effets pourraient également être associés à la maladie inflammatoire de l'intestin.

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.

Des troubles hématologiques (pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie et anémie) ont été rapportés chez les nouveau-nés des patientes traitées avec Pentasa durant la grossesse.

PENTASA ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice est supérieur au risque possible, en évitant de dépasser la posologie de 2g par jour.

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.

Une surveillance du nouveau-né comprenant un examen hématologique sera pratiquée si le traitement est poursuivi en fin de grossesse.

Allaitement

L'acide N-acétyl-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. PENTASA 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

Les données d'utilisation de la mésalazine chez l'animal ne montrent aucun effet sur la fertilité mâle et femelle (voir rubrique 5.3).

Chez l'homme, des oligospermies, réversibles après arrêt du traitement, ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

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

PENTASA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

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

Résumé du profil de sécurité

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

Système MedDRA Classification des Organes (SOC)	Fréquent (?1/100, 1/10)	Rare (?1/10 000, 1/1 000)	Très rare (1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>			Modification de la numération sanguine (Anémie, anémie aplasique, agranulocytose, neutropénie, leucopénie (y compris granulocytopénie), pancytopénie, thrombocytopénie et éosinophilie (due à une réaction allergique))	
<u>Affections du système immunitaire</u>			Réactions d'hypersensibilité y compris réaction anaphylactique	
<u>Affections du système nerveux</u>		Sensation vertigineuse, céphalées	Neuropathie périphérique	Hypertension intracrânienne idiopathique**
<u>Affections cardiaques</u>		Myocardite et péricardite		

<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>			Réactions allergiques et fibrose pulmonaire (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite allergique, éosinophilie pulmonaire, pneumopathie interstitielle, infiltration pulmonaire, pneumonie)	
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences	Augmentation des amylases, pancréatite aiguë	Pancolite	
<u>Investigations</u>			Augmentation des transaminases et augmentation des paramètres de cholestase (par exemple phosphatase alcaline, gamma-glutamyl transférase et bilirubine)	
<u>Affections hépto-biliaires</u>			Hépatite, hépatite cholestatique, insuffisance hépatique)	
<u>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Rash (y compris urticaire, rash érythémateux)	Photosensibilité*	Alopécie, dermatite allergique, érythème multiforme	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET)
<u>Affection musculo-squelettiques et systémiques</u>			Myalgie, arthralgie, syndrome du lupus érythémateux	

<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>			Altération de la fonction rénale, y compris néphrite interstitielle aiguë et chronique, et insuffisance rénale, syndrome néphrotique, coloration anormale de l'urine**	Nephrolithiase**
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Distension abdominale, inconfort anal, irritation au niveau du site d'application, prurit (anal), ténésme rectal (uniquement avec la forme rectale)		Fièvre d'origine médicamenteuse	
<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>			Oligospermie (réversible)	

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

** voir la rubrique 4.4 pour plus de détails.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Il y a quelques cas de surdosage (c'est-à-dire des tentatives de suicide avec de fortes doses de méسالazine 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-inflammatoire intestinal**

Code ATC : A07 EC02

(A : appareil digestif et métabolisme)

Le mécanisme d'action de la mésalazine n'est pas entièrement élucidé, bien que des mécanismes tels que l'activation de la forme γ des récepteurs par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR- γ) et l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) dans la muqueuse intestinale ont été impliqués.

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 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 différences dans l'efficacité et les effets secondaires.

Après administration répétée de Pentasa Suppositoires à la dose de 2 g par jour en 2 prises, la concentration médiane de mésalazine à l'état d'équilibre est inférieure à 2,5 $\mu\text{mol/l}$ et celle d'acétyl-5-ASA inférieure à 5 $\mu\text{mol/l}$. Ces concentrations sont inférieures à celles observées avec la suspension rectale.

Métabolisme

Principal métabolite : acétyl 5-aminosalicylate

L'acétylation de la mésalazine s'effectue dans tous les tissus, et principalement dans le foie.

Elimination

99% de la quantité de produit excrétée sont retrouvés au cours des 24 premières heures suivant l'administration rectale de mésalazine sous forme inchangée (urines, fèces) et sous forme de dérivé acétylé (urine).

Excrétion biliaire minime (1%).

Taux de recirculation entéro-hépatique : environ 7% de la dose absorbée.

L'absorption après administration par voie rectale est faible, et dépend de la dose, de la formulation et de la diffusion.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets toxiques rénaux ont été montrés dans toutes les espèces testées. Les dosages et les concentrations plasmatiques chez le rat et le singe à la dose pour laquelle aucun effet indésirable n'est observé (NOAEL) sont supérieurs à ceux utilisés chez l'Homme par un facteur de 2 à 7.2.

Aucune toxicité significative associée à des troubles gastro-intestinaux, hépatiques ou sanguins n'a été observée chez l'animal. Des tests *in vitro* et des études *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène ou clastogène. Des études sur le potentiel tumoral conduites chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des tumeurs liées au traitement.

Les études animales de mésalazine par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la fertilité, la grossesse, le développement embryo-foetal, l'accouchement et le développement post-natal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Povidone, macrogol 6000, stéarate de magnésium, talc

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 suppositoires sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/Aluminium).

14 suppositoires sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/Aluminium).

15 suppositoires sous plaquettes thermoformées (Aluminium/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

FERRING SAS

7, RUE JEAN BAPTISTE CLEMENT

94250 GENTILLY

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

- 34009 335 027 8 2 : 5 suppositoires sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 301 817 1 3 : 14 suppositoires sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 335 028 4 3 : 15 suppositoires sous plaquettes thermoformées (Aluminium/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