1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée
Pentasa 1 g comprimés à libération prolongée
Pentasa Sachet 1 g granulés à libération prolongée
Pentasa Sachet 2 g granulés à libération prolongée
Pentasa Sachet 4 g granulés à libération prolongée
Pentasa 1 g suppositoires
Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : mésalazine.

Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée
1 comprimé contient 500 mg de mésalazine.

Pentasa 1 g comprimés à libération prolongée
1 comprimé contient 1 g de mésalazine.

Pentasa Sachet 1 g, 2 g et 4 g granulés à libération prolongée
1 sachet contient 1 g, 2 g et 4 g de mésalazine, respectivement.

Pentasa 1 g suppositoires
1 suppositoire contient 1 g de mésalazine.

Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale
100 ml de suspension rectale contient 1 g de mésalazine (1 g/100 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pentasa 500 mg et 1 g comprimés à libération prolongée
Comprimés à libération prolongée

Pentasa Sachet 1 g, 2 g et 4 g granulés à libération prolongée
Granulés à libération prolongée

Pentasa 1 g suppositoires
Suppositoires

Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale
Suspension rectale

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comprimés et granulés à libération prolongée
Traitement symptomatique de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn, qu'elle qu'en soit la localisation, c'est-à-dire même en cas de localisation au duodénum et au jéjunum. Prévention des récidives en cas de colite ulcéreuse en rémission.

For Internal Use -
Internal

Suppositoires
Proctite ulcéreuse.

Suspension rectale
Traitement de la proctosigmoïdite ulcéreuse de gravité légère à modérée et de la colite gauche.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comprimés et granulés[1] à libération prolongée, pour administration par voie orale

Adultes et adolescents

Traitement d'attaque :	- colite ulcéreuse : 2 à 4 g par jour. - maladie de Crohn : 4 g par jour.
Traitement d'entretien :	colite ulcéreuse : 1,5 à 2 g par jour.

Population pédiatrique

Il n'existe que des données limitées concernant l'effet chez les enfants (âgés de 6 à 18 ans).

Enfants de 6 ans et plus

Traitement d'attaque :
- colite ulcéreuse et maladie de Crohn : À déterminer de manière individuelle, débuter avec 30 à 50 mg/kg/jour, en plusieurs doses. Dose maximale : 75 mg/kg/jour en plusieurs doses. La dose totale ne peut pas dépasser 4 g/jour (dose maximale pour les adultes).

Traitement d'entretien :
- colite ulcéreuse : À déterminer de manière individuelle, débuter avec 15 à 30 mg/kg/jour, en plusieurs doses. La dose totale ne peut pas dépasser 2 g/jour (dose recommandée pour les adultes).

On recommande généralement d'administrer la moitié de la dose de l'adulte aux enfants ayant un poids corporel jusqu'à 40 kg et d'administrer la dose normale de l'adulte aux enfants de plus de 40 kg.

Suppositoires

Adultes et adolescents

1 suppositoire par jour.

Population pédiatrique

Il n'existe que peu d'expérience et des données limitées concernant l'effet chez les enfants.

Suspension rectale

La posologie doit être adaptée selon l'âge et la gravité de la maladie. On conseille généralement :

Adultes et adolescents

1 g/100 ml/jour.

[1] La posologie s'applique aussi bien aux comprimés qu'aux granulés.

For Internal Use -
Internal

Population pédiatrique

Il n'existe que peu d'expérience et des données limitées concernant l'effet chez les enfants.

Mode d'administration

Comprimés

Avaler les comprimés avec de l'eau ou avec une autre boisson.
Les comprimés peuvent être brisés afin de faciliter la déglutition.

Granulés (Pentasa Sachet)

Les granulés sont dispersés à l'arrière de la langue et avalés avec de l'eau ou avec une autre boisson.
Les granulés peuvent également être mélangés à du yaourt[2] ou à de l'eau et peuvent se prendre immédiatement sans les mâcher.

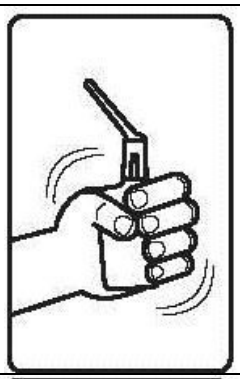
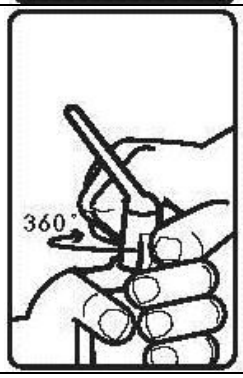
Pour des raisons pratiques, il est préférable de ne pas dissoudre les comprimés et les granulés dans une boisson avant la prise.
Les comprimés et les granulés ne peuvent être mâchés.
En cas de troubles gastriques, les comprimés ou les granulés peuvent se prendre pendant ou juste après le repas.

Suppositoires

Il est conseillé d'aller aux toilettes avant l'administration.

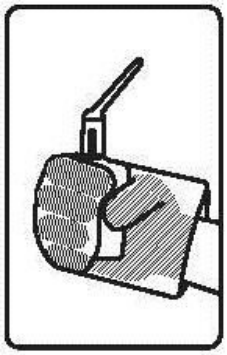
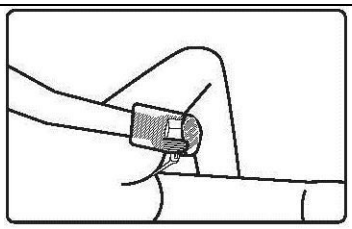
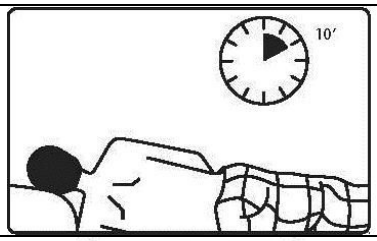
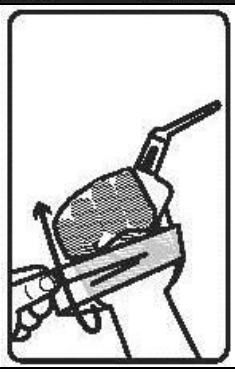
Suspension rectale

La suspension est administrée en position couchée, chaque soir avant le coucher, pendant au moins deux semaines. La durée maximale du traitement sera adaptée selon l'évolution de la maladie. Il est conseillé de retenir la suspension dans le rectum pendant au moins 10 minutes en gardant la position couchée.

1.	Juste avant l'utilisation, sortez le flacon avec la suspension rectale de son emballage en feuille d'aluminium et agitez-le bien.	
2.	Pour briser le joint de sécurité, faites tourner l'embout d'un tour complet (après le tour, l'embout doit être revenu à la même position qu'avant le tour).	

[2] Sans que l'enrobage ne se dissolve déjà avant la prise.

For Internal Use - Internal

3.	Placez la main dans l'un des sachets jetables en plastique fournis dans l'emballage.	
4.	Tenez le flacon de la manière décrite sur la figure.	
5.	Pour administrer la suspension rectale, allongez-vous sur le côté gauche avec la jambe gauche étendue et la jambe droite repliée vers l'avant pour garder l'équilibre. Introduisez doucement l'applicateur dans l'anus. Maintenez une pression suffisante et constante de la main pour expulser le contenu du flacon. Le contenu du flacon doit être administré en maximum 30 à 40 secondes.	
6.	Dès que le flacon est vide, enlevez l'embout de l'anus en maintenant la pression sur le flacon.	
7.	La suspension doit rester dans l'intestin. Restez détendu(e) dans la même position que durant l'administration, pendant 5 à 10 minutes ou jusqu'à ce que l'envie d'éliminer la suspension ait disparu.	
8.	Enroulez le sachet jetable en plastique autour du flacon vide. Jetez-le et lavez vos mains.	

Remarque : Si vous renversez un peu de liquide, des taches brunes difficiles à éliminer peuvent apparaître sur la literie ou sur les vêtements. Si cela se produit, faites tremper immédiatement les linges tachés. Utilisez de préférence de vieux linges ou installez-vous sur un tissu absorbant avant l'administration.

4.3 Contre-indications

For Internal Use -
Internal

Hypersensibilité à la mésalazine, aux dérivés de l'acide salicylique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Troubles de la fonction hépatique ou rénale graves.

Uniquement pour les comprimés et les granulés
Ulcères gastriques ou duodénaux.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La plupart des patients intolérants ou hypersensibles à la sulfasalazine peuvent prendre Pentasa sans risque de réactions similaires. Toutefois, la prudence s'impose lors du traitement de patients ayant une tendance anormale aux saignements et chez les patients hypersensibles à la sulfasalazine (risque d'allergie aux dérivés de l'acide salicylique). En cas de réactions d'intolérance aiguës telles que crampes abdominales, douleurs abdominales aiguës, fièvre, céphalées sévères et éruption cutanée, le traitement doit être immédiatement arrêté.
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.

La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'un trouble de la fonction hépatique. Les paramètres de la fonction hépatique comme l'ALT ou l'AST doivent être évalués avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant.

Insuffisance rénale
Le médicament n'est pas recommandé chez les patients atteints d'un trouble de la fonction rénale. La fonction rénale devra être surveillée régulièrement (p.ex. créatinine sérique), en particulier au cours de la phase initiale du traitement. La fonction urinaire (bandelettes réactives) devra être déterminée avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant. Une néphrotoxicité induite par la mésalazine devra être suspectée chez les patients qui développent un trouble de la fonction rénale en cours du traitement. Le traitement par la mésalazine doit être interrompu immédiatement en cas de détérioration de la fonction rénale. En cas d'un traitement chronique par des médicaments à base de l'acide 5-aminosalicylique (mésalazine), la créatinine sérique doit être déterminée avant le début du traitement et au cours du traitement (p.ex. tous les trois mois). Toute élévation de la créatinine sérique fera considérer la possibilité de dommages aux reins avec la mésalazine. En cas d'utilisation simultanée d'autres médicaments néphrotoxiques connus tels que les AINS et l'azathioprine, la fréquence des contrôles de la fonction rénale devra être augmentée.

Les patients présentant une maladie pulmonaire, en particulier de l'asthme, devront être très étroitement surveillés pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité cardiaque (myocardite et péricardite) induites par la mésalazine ont été rarement rapportées. Des anomalies de la formule sanguine sévères sous mésalazine ont été très rarement rapportées. Il est conseillé de contrôler la formule sanguine avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant. Comme mentionné à la rubrique 4.5 (interactions), un traitement simultané par mésalazine peut augmenter le risque d'anomalies de la formule sanguine chez les patients qui reçoivent de l'azathioprine, de la 6-mercaptopurine ou de la thioguanine. Si ces effets indésirables sont soupçonnés ou mis en évidence, le traitement doit être arrêté.

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.

For Internal Use -
Internal

À titre indicatif, des tests de suivi sont recommandés 14 jours après le début du traitement, avec ensuite deux ou trois tests à intervalles de quatre semaines. Si les résultats sont normaux, des tests de suivi seront réalisés tous les trois mois. Si d'autres symptômes apparaissent, ces tests doivent être réalisés immédiatement.

La mésalazine peut produire une coloration rouge-brun de l'urine après un contact avec de l'eau de Javel à base d'hypochlorite de sodium (par exemple, certains produits pour nettoyer les toilettes avec de l'hypochlorite de sodium contenu dans certains agents de blanchiment).

Hypertension intracrânienne idiopathique
Une hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumeur cérébrale) a été signalée chez des patients recevant de la mésalazine. Les patients doivent être avertis des signes et symptômes d'hypertension intracrânienne idiopathique, notamment des céphalées sévères ou récurrentes, des troubles visuels ou des acouphènes. En cas d'hypertension intracrânienne idiopathique, l'arrêt du traitement par la mésalazine doit être envisagé.

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

L'administration de corticostéroïdes n'empêche pas de débuter un traitement à la mésalazine. Néanmoins, la mésalazine peut théoriquement aggraver les effets indésirables des glucocorticoïdes sur l'estomac.
En cas de traitement concomitant avec Pentasa et d'azathioprine, de 6-mercaptopurine ou de thioguanine, une fréquence plus élevée d'effets myélosuppresseurs a été démontrée au cours de plusieurs études. Bien qu'il semble exister une interaction, le mécanisme expliquant cette interaction n'est pas totalement établi. Il faut contrôler régulièrement le nombre de globules blancs et adapter en conséquence le schéma posologique des thiopurines.
On ne dispose pas de données en ce qui concerne une interaction éventuelle entre Pentasa et d'autres médicaments tels que les dérivés de sulfonylurée, la coumarine, le méthotrexate, le probénécide, la rifampicine, le furosémide, la spironolactone, la sulfinpyrazone et les glucocorticoïdes. La mésalazine peut potentialiser l'action de sulfamides hypoglycémiants.

Il existe de faibles indices d'une possible réduction de l'effet anticoagulant de la warfarine par la mésalazine. Toutefois, on ne dispose pas de données concernant une interaction éventuelle de Pentasa avec autres anticoagulants oraux.

L'utilisation simultanée de mésalazine avec d'autres médicaments néphrotoxiques (par exemple des AINS, de l'azathioprine ou de l'immunoglobuline intraveineuse) peut augmenter le risque d'effets secondaires néphrotoxiques (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Pentasa doit être utilisé avec prudence pendant la grossesse et l'allaitement, et uniquement si le médecin est d'avis que les avantages possibles l'emportent sur les risques éventuels. L'état sous-jacent en tant que tel (maladie inflammatoire de l'intestin ou MICI) peut augmenter les risques pour l'issue de la grossesse.

Grossesse

Il est connu que la mésalazine franchit la barrière placentaire et sa concentration dans le plasma du cordon ombilical est plus basse que la concentration dans le plasma maternel. Le métabolite acétyl-mésalazine est présent à des concentrations similaires dans le plasma du cordon ombilical et dans le plasma maternel. Les études effectuées chez l'animal avec de la mésalazine administrée par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas d'études pertinentes et scrupuleusement contrôlées sur l'utilisation de Pentasa chez des femmes enceintes. Les données publiées et disponibles en quantité limitée sur l'utilisation de la mésalazine chez l'être humain ne révèlent pas d'augmentation du taux général de malformations congénitales. Bien que certaines données indiquent un taux élevé de naissances prématurées, de mortinatalité et de

For Internal Use -
Internal

faible poids à la naissance, ces issues de grossesse indésirables sont également associées à la maladie inflammatoire active de l'intestin. Des affections hématologiques (pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie) ont été rapportées chez les nouveau-nés dont la mère était traitée par Pentasa. La prudence s'impose lors de l'utilisation de mésalazine pendant la grossesse, surtout durant le dernier trimestre (risque d'hémorragie).

Un seul cas de trouble de la fonction rénale a été rapporté chez un nouveau-né dont la mère avait utilisé longtemps une dose élevée de mésalazine (2 à 4 g, par voie orale) pendant la grossesse.

Allaitement

La mésalazine est excrétée dans le lait maternel. La concentration de mésalazine dans le lait maternel est inférieure que dans le sang maternel, alors que le métabolite acétyl-mésalazine est présent à des concentrations égales ou plus élevées. Il n'y a que de l'expérience limitée de l'utilisation de mésalazine par voie orale chez les femmes qui allaitent. Des études contrôlées avec Pentasa n'ont pas été effectuées chez les femmes qui allaitent. Des réactions d'hypersensibilité chez le nourrisson, comme de la diarrhée, ne peuvent pas être exclues. Si le nourrisson développe une diarrhée, l'allaitement doit être arrêté.

Fertilité

Les données des études effectuées chez l'animal avec la mésalazine ne montrent aucun effet sur la fertilité masculine et féminine.

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

Il est improbable qu'un traitement par Pentasa influence l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :
Les effets secondaires les plus fréquents, observés lors des études cliniques, sont de la diarrhée, des nausées, des douleurs abdominales, des céphalées, des vomissements et de l'éruption cutanée. Des réactions d'hypersensibilité et la fièvre d'origine médicamenteuse peuvent se produire occasionnellement. 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).
Après administration rectale, il peut se produire des réactions locales telles que prurit, gêne rectale et miction impérieuse.

Fréquence des effets indésirables sur base des études cliniques et des rapports de surveillance post-commercialisation

MedDRA classe d'organes	**fréquent** (≥ 1/100, < 1/10)	**rare** (≥ 1/10 000, < 1/1000)	**très rare** (< 1/10 000)	**fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			anomalies de la numération globulaire (anémie, anémie aplasique, agranulocytose, neutropénie, leucopénie (y compris granulocytopénie), pancytopénie, thrombocytopénie et	

MedDRA classe d'organes	**fréquent** (≥ 1/100, < 1/10)	**rare** (≥ 1/10 000, < 1/1000)	**très rare** (< 1/10 000)	**fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			éosinophilie (dans le cadre d'une réaction allergique))	
Affections du système immunitaire			réaction d'hypersensibilité, y compris réaction anaphylactique	
Affections du système nerveux	céphalées	étourdissements	neuropathie périphérique	hypertension intracrânienne idiopathique (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques		myocardite* et péricardite*		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			réactions pulmonaires allergiques et fibrotiques (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite allergique, éosinophilie pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle, infiltration pulmonaire, pneumonite)	
Affections gastro-intestinales	diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit, flatulence	amylase augmentée, pancréatite aiguë*	pancolite	
Affections hépatobiliaires			augmentation des transaminases, augmentation des paramètres cholestatiques (p.ex. phosphatase alcaline, gamma-glutamyltransférase et bilirubine), hépatotoxicité (y compris hépatite*, hépatite cholestatique, cirrhose, insuffisance hépatique)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption cutanée (y compris urticaire et érythème)	photosensibilité**	alopécie réversible, dermatite allergique, érythème multiforme	syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques			myalgie, arthralgie, syndrome de type lupus érythémateux (lupus érythémateux systémique)	
Affections du rein et des voies urinaires			trouble de la fonction rénale (y compris néphrite* interstitielle aiguë et chronique, syndrome néphrotique, insuffisance rénale)	néphrolithiase***, décoloration d'urine***

For Internal Use - Internal

MedDRA classe d'organes	**fréquent** (≥ 1/100, < 1/10)	**rare** (≥ 1/10 000, < 1/1000)	**très rare** (< 1/10 000)	**fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections des organes de reproduction et du sein			oligospermie (réversible)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	seulement avec la suspension rectale : gêne anale et irritation au site d'application, prurit (anal) et ténesme rectal		fièvre d'origine médicamenteuse	

* Le mécanisme de la myocardite, de la péricardite, de la pancréatite, de la néphrite et de l'hépatite induites par la mésalazine est inconnu, mais il est possible qu'il ait une cause allergique.

** 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 rubrique 4.4 pour plus de détails.

Il est important de savoir que plusieurs des troubles mentionnés ci-dessus peuvent également être provoqués par une maladie inflammatoire de l'intestin.

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 :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (www.afmps.be)
Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

For Internal Use - Internal

4.9 Surdosage

Aigu chez l'animal

Des doses orales uniques de mésalazine allant jusqu'à 5 g/kg chez des porcs ou une seule dose intraveineuse de mésalazine de 920 mg/kg administrée à des rats n'ont pas été fatales.

Expérience chez l'homme

L'expérience clinique d'un surdosage de Pentasa est limitée, mais elle n'indique aucune néphrotoxicité ou hépatotoxicité. Pentasa étant un aminosalicylate, des symptômes de toxicité liée au salicylate peuvent survenir, tels que trouble de l'équilibre acide-base, hyperventilation, œdème pulmonaire, vomissements, déshydratation et hypoglycémie. Les symptômes liés à un surdosage de salicylate sont décrits en détail dans la littérature.
Des cas ont été rapportés où des patients avaient pris des doses quotidiennes de 8 grammes pendant un mois sans aucun effet indésirable.

Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement d'un surdosage est de type supportif et symptomatique. Le traitement à l'hôpital comprend une surveillance étroite de la fonction rénale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires intestinaux.
Code ATC : A07EC02.

Mécanisme d'action

Il est établi que la mésalazine (acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA) est la substance active de la salazosulfapyridine (SAPS), qui est utilisée dans le traitement de la colite ulcéreuse, la proctosigmoïdite, la proctite et la maladie de Crohn. Le mécanisme exact de l'activité anti-inflammatoire du 5-ASA n'est pas encore connu. Les effets pharmacologiques du 5-ASA (inhibition de la production des leucotriènes, des prostaglandines et des cytokines, et liaison des oxydes et des radicaux libres) relèvent un effet inhibiteur sur la migration et des effets des leucocytes dans le tissu intestinal enflammé. Des informations suggèrent que la sévérité de l'inflammation de l'intestin chez les patients atteints de colite ulcéreuse traités par mésalazine est inversement corrélée aux concentrations muqueuses de mésalazine.

Une migration augmentée des leucocytes, une production anormale de cytokine, une production accrue de métabolites de l'acide arachidonique, notamment le leucotriène B4, et une formation élevée de radicaux libres dans le tissu intestinal enflammé sont toutes présentes chez les patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Le mécanisme d'action de la mésalazine n'est pas encore entièrement compris, mais un certain nombre de mécanismes tels que l'activation des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxysomes du type γ (PPAR-γ) et l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-κB) dans la muqueuse intestinale est déjà impliqué. La mésalazine dispose d'effets pharmacologiques in vitro et in vivo inhibant le chimiotactisme des leucocytes, réduisant la production de cytokine et de leucotriènes et captant les radicaux libres. Pour l'heure, il n'est pas connu quels mécanismes parmi ceux-ci jouent un rôle important dans l'efficacité clinique de la mésalazine.

Valeur thérapeutique

Les résultats cliniques montrent que, aussi bien après administration orale que rectale, la valeur thérapeutique de la mésalazine est plutôt due à un effet anti-inflammatoire local sur la paroi intestinale qu'à un effet systémique. Après administration orale, Pentasa libère sa substance active déjà dès le début de l'intestin grêle, ce qui constitue une donnée importante dans le traitement de la maladie de

For Internal Use -
Internal

Crohn à lésions intestinales multiples. En raison du profil de libération spécifique (dans l'ensemble du tractus intestinal), Pentasa exerce en effet aussi un effet potentiellement mais théoriquement thérapeutique dans la maladie de Crohn localisée (entre autres) au duodénum et au jéjunum.

Seulement applicable aux formulations orales

Le risque de cancer colorectal (CCR) augmente légèrement en cas de colite ulcéreuse. Les effets observés avec la mésalazine dans des modèles animaux et des biopsies des patients étayent le rôle joué par la mésalazine dans la prévention du CCR associé à la colite, avec une régulation négative des voies de signalisation, tant inflammatoires que non inflammatoires, impliquées dans le développement du CCR associé à la colite. Toutefois, les données de méta-analyses incluant aussi bien des populations référées que non référées, fournissent des informations cliniques contradictoires concernant le bénéfice de la mésalazine dans le risque de carcinogenèse associé à la colite ulcéreuse.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales de la substance active

Disposition et disponibilité topique

L'activité thérapeutique de la mésalazine dépend probablement d'un contact topique entre le médicament et les régions atteintes de la muqueuse intestinale.

Pentasa Sachet 1 g et 2 g et 4 g granulés à libération prolongée et Pentasa 500 mg et 1 g comprimés à libération prolongée se composent de microgranules de mésalazine, recouvertes d'un enrobage semi-perméable d'éthylcellulose. Après administration le comprimé désintègre jusqu'au microgranule enrobé et arrive dans le duodénum dans l'heure qui suit l'administration, indépendamment d'une prise concomitante de nourriture, d'un retard de vidange gastrique, d'une diarrhée ou d'une utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs H_2. La mésalazine est libérée à partir du microgranule enrobé de manière lente et continue dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal, indépendamment du pH intestinal. La microgranule se déplace à la façon d'un liquide à travers le tractus gastro-intestinal, ce qui est important en cas de sténoses intestinales. En moyenne, le transit de l'intestin grêle dure environ trois à quatre heures chez les volontaires sains.

La mésalazine est absorbée dans la muqueuse de l'intestin au départ du lumen intestinal. La prise orale de Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée donne une concentration intramuqueuse moyenne de mésalazine de 25,7 ± 2,2 mcg/kg (poids humide), mesurée à l'état d'équilibre au niveau de l'iléon terminal et dans le côlon. Les variations interindividuelles sont ainsi plus faibles qu'après l'administration de comprimés gastro-résistants de mésalazine. Une autre mesure – certes indirecte – de l'activité locale de la mésalazine est la concentration d'acétyl-mésalazine dans le lumen intestinal. Cette concentration reflète la quantité de mésalazine qui a exercé son effet anti-inflammatoire après absorption dans la muqueuse intestinale, puis est revenue dans le lumen intestinal par rétrodiffusion après acétylation. Les mesures des concentrations intraluminales d'acétyl-mésalazine indiquent que Pentasa exerce déjà son effet à partir du duodénum. Les mesures montrent que 20 à 22% de la dose orale est déjà disponible sous forme de mésalazine/acétyl-mésalazine au niveau du duodénum et du jéjunum, avant même son passage dans l'iléon. Les mesures des concentrations intraluminales de mésalazine dans l'intestin grêle indiquent qu'environ 82% de la dose prise de mésalazine parvient jusqu'au côlon, dont environ 75% sous forme non dissoute et 7% sous forme dissoute. Bien qu'une grande partie de la dose orale de mésalazine soit disponible au niveau du côlon, 18% est déjà libéré et/ou métabolisé dans le lumen de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon).

Pentasa 1 g suppositoires et Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale ont été développés pour libérer des concentrations élevées de mésalazine dans la région distale du tractus intestinal et garantir une faible absorption systémique. La diffusion du suppositoire se limite au rectum, tandis que la suspension rectale se diffuse sur l'ensemble du rectum, du sigmoïde et du côlon descendant.

For Internal Use -
Internal

Absorption

Le profil d'absorption présente une importante variation interindividuelle.

Sur la base des données de récupération urinaire chez des volontaires sains, la disponibilité biologique de Pentasa peut être estimée à approximativement 30% après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre une et six heures après administration. Un schéma posologique de 1 x 4 g de mésalazine par jour et de 2 x 2 g de mésalazine par jour révèle une exposition systémique (AUC) comparable pendant 24 heures et indique une libération continue de la mésalazine à partir de la formulation pendant la période du traitement. Après administration orale, un état d'équilibre est atteint après un traitement de cinq jours.

	Dose unique		**État d'équilibre**	
	C_{max} (ng/ml)	**AUC 0-24 (h·ng/ml)**	**C_{max} (ng/ml)**	**AUC 0-24 (h·ng/ml)**
Mésalazine				
2 g BID	5103,51	36.456	6803,70	57.519
4 g OD	8561,36	35.657	9742,51	50.742

Poids moléculaire de mésalazine : 153,13 g/mol; acétyl-mésalazine : 195,17 g/mol.

Le transit et la libération de la mésalazine après administration orale sont indépendants de la prise concomitante de nourriture, mais l'exposition systémique peut être augmentée.

L'absorption après administration rectale est faible et déterminée par la dose, la formulation et le degré de dispersion. Sur la base de la récupération urinaire chez des volontaires sains à l'état d'équilibre, qui recevaient une dose quotidienne de 2 g (2 x 1 g), environ 10% de la dose est absorbée après administration d'un suppositoire, contre environ 15 à 20% après administration d'une suspension rectale.

Distribution

La liaison aux protéines est d'environ 50% pour la mésalazine, et d'environ 80% pour l'acétyl-mésalazine.

Biotransformation

La mésalazine est transformée en N-acétyl-mésalazine (acétyl-mésalazine) tant par métabolisme présystémique à travers la muqueuse intestinale que par métabolisme systémique dans le foie, principalement par NAT-1. Une certaine acétylation se produit également dans le lumen intestinal, sous l'effet de bactéries du colon. Seule une faible quantité de mésalazine est transformée en d'autres métabolites (par hydroxylation, par exemple). L'acétylation s'avère être indépendante du phénotype acétyleur du patient.
Le rapport métabolique entre l'acétyl-mésalazine et la mésalazine dans le plasma après administration orale varie entre 3,5 et 1,3 après une administration quotidienne de 3 x 500 mg et 3 x 2 g, respectivement, ce qui indique une acétylation dose-dépendante susceptible d'arriver à saturation.

Élimination

Compte tenu de la libération continue de mésalazine au départ de Pentasa dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal, il n'est pas possible de déterminer la demi-vie d'élimination après administration orale. Cependant, dès que la formulation n'est plus présente dans le tractus gastro-intestinal, l'élimination succèdera à la demi-vie plasmatique de la mésalazine non-enrobée administrée par voie orale ou intraveineuse, ce qui est d'environ 40 minutes, tandis que celle de l'acétyl-mésalazine avoisine les 70 minutes.
Après prise orale (dans des conditions d'équilibre), les deux substances sont éliminées dans les urines (environ 20 à 40% de la dose, essentiellement sous forme de l'acétyl-mésalazine) et les fèces (40 à 60% de la dose, dont 20 à 40% sous forme de l'acétyl-mésalazine et 10 à 30% sous forme de la mésalazine). L'excrétion urinaire se compose principalement de l'acétyl-mésalazine.

For Internal Use -
Internal

Caractéristiques chez les patients

Les modifications physiopathologiques telles que diarrhée et acidité élevée dans les intestins pendant une maladie inflammatoire active de l'intestin n'influencent que faiblement la libération de la mésalazine dans la muqueuse intestinale après administration orale. Une excrétion urinaire de l'ordre de 20 à 25% de la dose quotidienne a été observée chez des personnes dont le transit intestinal était accéléré. Cela s'accompagnait également d'une augmentation correspondante de l'excrétion fécale.

L'exposition systémique après l'administration de Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale est significativement plus faible chez les patients avec colite ulcéreuse active que chez les patients en rémission.
Chez les patients atteints d'un trouble de la fonction hépatique ou rénale, le ralentissement de l'élimination et l'augmentation des concentrations plasmatiques systémiques de mésalazine et de l'acétyl-mésalazine qui en découlent peuvent entraîner un risque accru d'effets indésirables néphrotoxiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets néphrotoxiques ont été démontrés dans toutes les espèces testées. Les doses utilisées chez le rat et le singe et les concentrations plasmatiques aux NOAEL (*No Observed Adverse Effect Levels*) dépassent d'un facteur 2 à 7,2 les doses et les concentrations plasmatiques utilisées chez l'homme. En général, les doses toxiques chez l'animal sont cinq à dix fois supérieures aux doses utilisées chez l'homme.
Aucune toxicité significative n'a été observée au niveau du tractus gastro-intestinal, du foie ou du système hématopoïétique chez l'animal.

Les systèmes de test in vitro et les études in vivo n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ou clastogène. Les études du potentiel tumorigène réalisées chez la souris et le rat n'ont mis en évidence aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée à la substance.

Les études effectuées chez l'animal avec de la mésalazine administrée par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la grossesse, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Pentasa 500 mg et 1 g comprimés à libération prolongée
Povidone – éthylcellulose – stéarate de magnésium – talc – cellulose microcristalline

Pentasa Sachet 1 g, 2 g et 4 g granulés à libération prolongée
Éthylcellulose – povidone

Pentasa 1 g suppositoires
Povidone – stéarate de magnésium – polyéthylène glycol – talc

Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale
Édétate disodique – métabisulfite de sodium – acétate de sodium – acide chlorhydrique concentré – eau à 100 ml

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

For Internal Use -
Internal

6.3 Durée de conservation

Pentasa 500 mg et 1 g comprimés à libération prolongée : 3 ans.
Pentasa Sachet 1 g, 2 g et 4 g granulés à libération prolongée : 2 ans.
Pentasa 1 g suppositoires : 3 ans.
Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée et Pentasa 1 g suppositoires
À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine.

Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale
À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pentasa 1 g comprimés à libération prolongée
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pentasa Sachet 1 g, 2 g et 4 g granulés à libération prolongée
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée
Plaquette (alu/alu) ou pot en verre contenant 90, 100 ou 300 comprimés.

Pentasa 1 g comprimés à libération prolongée
Plaquette (alu/alu) contenant 60 comprimés.

Pentasa Sachet 1 g granulés à libération prolongée
Emballage contenant 50 ou 150 sachets (polyester/alu/LDPE).

Pentasa Sachet 2 g granulés à libération prolongée
Emballage contenant 60 ou 120 sachets (polyester/alu/LDPE).

Pentasa Sachet 4 g granulés à libération prolongée
Emballage contenant 20, 30, 50 ou 100 sachets (polyester/alu/LDPE).

Pentasa 1 g suppositoires
Plaquette (alu/alu) avec 14 ou 28 suppositoires et 14 ou 28 doigtiers.

Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale
Emballage de 7 flacons en polyéthylène prêts à l'emploi, munis d'une valve. Chaque flacon est conditionné dans un sachet en aluminium rempli d'azote.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

For Internal Use -
Internal

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

Ferring N.V., The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique
Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée (plaquette) : BE156055
Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée (pot) : BE230991
Pentasa 1 g comprimés à libération prolongée : BE477306
Pentasa Sachet 1 g granulés à libération prolongée : BE209772
Pentasa Sachet 2 g granulés à libération prolongée : BE343734
Pentasa Sachet 4 g granulés à libération prolongée : BE506604
Pentasa 1 g suppositoires : BE164972
Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale : BE150683

Luxembourg
Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée (plaquette) : 2009050316
- 0181245 : 1 x 90 comprimés
- 0667081 : 1 x 100 comprimés
- 0181262 : 1 x 300 comprimés

Pentasa 1 g comprimés à libération prolongée : 2016040070
- 0806591 : 1 x 60 comprimés

Pentasa Sachet 1 g granulés à libération prolongée : 2008100013
- 0298511 : 1 x 50 sachets
- 0298525 : 1 x 150 sachets

Pentasa Sachet 2 g granulés à libération prolongée : 2010040049
- 0556986 : 1 x 60 sachets
- 0557001 : 1 x 120 sachets

Pentasa Sachet 4 g granulés à libération prolongée : 2018010044
- 0848561 : 1 x 20 sachets
- 0848574 : 1 x 30 sachets
- 0848588 : 1 x 50 sachets
- 0848591 : 1 x 100 sachets

Pentasa 1 g suppositoires : 2009050317
- 0206988 : 1 x 14 suppositoires
- 0274103 : 1 x 28 suppositoires
- 0183691 : 1 x 112 suppositoires

Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale : 2009050315
- 0149198 : 1 x 7 flacons de 100ml

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée (plaquette) : 20/11/1991 -
Pentasa 500 mg comprimés à libération prolongée (pot) : 01/10/2001 -
Pentasa 1 g comprimés à libération prolongée : 01/09/2015 - 31/03/2020
Pentasa Sachet 1 g granulés à libération prolongée : 28/02/2000 -
Pentasa Sachet 2 g granulés à libération prolongée : 25/06/2009 - 05/01/2017
Pentasa Sachet 4 g granulés à libération prolongée : 22/02/2017 -
Pentasa 1 g suppositoires : 21/01/1994 -
Pentasa 1 g/100 ml suspension rectale : 11/04/1990 -

For Internal Use -
Internal

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d’approbation : 06/2026

For Internal Use -
Internal