

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Colitofalk 1 g suppositoires

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque suppositoire contient 1 g de mésalazine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suppositoires

Aspect: suppositoires en forme de torpille et de couleur beige clair

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la colite ulcéreuse aiguë, légère à modérée et limitée au rectum (proctite ulcéreuse).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées:

Insérer un suppositoire de Colitofalk 1 g suppositoires une fois par jour (soit l'équivalent de 1 g de mésalazine par jour) dans le rectum.

Population pédiatrique:

On ne dispose que de peu d'expérience et de documentation sur les effets à attendre chez les enfants.

Mode d'administration

Exclusivement destiné à l'administration par voie rectale.

Les suppositoires de Colitofalk 1 g suppositoires doivent être administrés de préférence au moment du coucher.

Le traitement par Colitofalk 1 g suppositoires doit être administré régulièrement et de façon constante, car c'est la seule d'obtenir la guérison.

Durée du traitement

La durée d'utilisation est déterminée par le médecin.

4.3 Contre-indications

Colitofalk 1 g suppositoires sont contre-indiqués chez les patients présentant:

- une hypersensibilité avérée aux salicylés ou à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- une insuffisance hépatique ou rénale sévère

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il convient de procéder à des examens sanguins (formule sanguine; paramètres de la fonction hépatique tels qu'ALAT ou ASAT; créatinine sérique) et à un examen urinaire (bandelettes), avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant. A titre indicatif, des tests de suivi sont recommandés 14 jours après le début du traitement, puis 2 à 3 fois à intervalles de 4 semaines.

Si les résultats sont normaux, les examens de suivi seront répétés tous les trois mois. Si d'autres symptômes apparaissent, il faut immédiatement effectuer ces examens.

La prudence est de rigueur chez les patients atteints de troubles de la fonction hépatique.

Colitofalk 1 g suppositoires ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale. Il convient d'évoquer une néphrotoxicité due à la mésalazine lorsque la fonction rénale s'aggrave pendant le traitement.

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.

Les patients atteints d'affection pulmonaire, notamment d'asthme bronchique, requièrent une surveillance particulièrement attentive durant le traitement par Colitofalk 1 g suppositoires.

Réactions indésirables cutanées graves

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont 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.

Les patients dont l'anamnèse révèle des réactions indésirables aux préparations à base de sulfasalazine ne commenceront leur traitement par Colitofalk 1 g suppositoires que sous stricte surveillance médicale. Le traitement par Colitofalk 1 g suppositoires sera immédiatement interrompu à l'apparition de manifestations d'intolérance aiguë, telles que crampes abdominales, douleur abdominale aiguë, fièvre, céphalée sévère et éruption cutanée.

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

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée.

Chez les patients qui prennent en même temps de l'azathioprine, de la 6-mercaptopurine ou de la thioguanine, la possibilité d'un renforcement de l'effet myélodéresseur de l'azathioprine, de la 6-mercaptopurine ou de la thioguanine doit être prise en considération.

Selon de maigres indices, la mésalazine pourrait diminuer l'effet anticoagulant de la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Colitofalk 1 g suppositoires chez la femme enceinte. Cependant, chez un nombre limité de femmes enceintes sous traitement par méسالazine, aucun effet négatif sur la grossesse ou sur l'état de santé du fœtus ou du nouveau-né n'a été observé. Actuellement, aucune autre donnée épidémiologique notable n'est disponible. Dans un cas isolé, lors de l'utilisation de méسالazine à long terme et à doses élevées (2-4 g/jour par voie orale) pendant la grossesse, une insuffisance rénale chez le nouveau-né a été rapportée.

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

Colitofalk 1 g suppositoires ne doivent être administrés pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque éventuel.

Allaitement

L'acide N-acétyl-5-aminosalicylique et, dans une moindre mesure, la méسالazine sont sécrétés par le lait maternel. On ne dispose que d'expériences limitées avec la méسالazine lors de l'allaitement chez l'être humain. Des réactions d'hypersensibilité telles qu'une diarrhée chez le nouveau-né, ne peuvent être exclues. C'est pourquoi Colitofalk 1 g suppositoires ne doivent être administrés pendant l'allaitement que si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque éventuel. Si une diarrhée se manifeste chez le nouveau-né, il convient d'interrompre l'allaitement.

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

Colitofalk 1 g suppositoires 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

Sur 248 participants à des études cliniques, 3 % environ ont connu des réactions défavorables à l'administration de Colitofalk 1 g suppositoires. Les réactions le plus fréquemment signalées étaient des céphalées, environ 0,8 % des cas, et des effets indésirables gastro-intestinaux (constipation dans environ 0,8 % des cas; nausées, vomissements et douleur abdominale, dans 0,4 % des cas pour chacun de ces phénomènes).

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation de méسالazine:

Classe de systèmes d'organes	Fréquence selon la convention MedDRA		
	Rare (≥ 1/10000 ; <1/1000)	Très rare (<1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Altérations de la formule sanguine (anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie)	

Affections du système nerveux	Céphalées, vertiges	Neuropathie périphérique	
Affections cardiaques	Myocardite, péricardite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Réactions pulmonaires allergiques et fibreuses (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie)	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, diarrhée, flatulence, nausées, vomissements, constipation	Pancréatite aiguë	
Affections du rein et des voies urinaires		Troubles de la fonction rénale, y compris néphrite interstitielle aiguë et chronique et insuffisance rénale	Néphrolithiase*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Photosensibilité	Alopécie	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, arthralgie	
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité telles qu'exanthème allergique, fièvre médicamenteuse, syndrome de lupus érythémateux, pancolite	
Affections hépatobiliaires		Modifications des paramètres hépatiques (élévation des transaminases et des paramètres de la cholestase), hépatite, hépatite cholestatique	
Affections des organes de reproduction et du sein		Oligospermie (réversible)	

* Voir la rubrique 4.4 pour plus de détails

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont 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).

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.

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	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Avenue Galilée 5/03 Boîte Postale 97 1210 Bruxelles 1000 Bruxelles Madou Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be e-mail : adr@afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Surdosage

Les rares données dont nous disposons à propos des surdosages (p. ex. tentative de suicide par ingestion de hautes doses de méسالazine) n'indiquent aucune toxicité rénale ou hépatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique, et le traitement est symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: [acide aminosalicilylique et agents similaires](#)
Code ATC: A07EC02

Le mécanisme de l'effet anti-inflammatoire est inconnu. Des études in vitro montrent qu'une inhibition de la lipooxygénase pourrait jouer un rôle.

En outre, une influence sur la teneur en prostaglandine de la muqueuse intestinale a été

démontrée. La mésalazine (acide 5-aminosalicylique/5-ASA) peut également agir comme capteur de radicaux issus de composés avec groupe oxygène réactif.

Une fois qu'elle a atteint la lumière intestinale, la mésalazine administrée par voie rectale exerce des effets principalement locaux sur la muqueuse intestinale et le tissu sous-muqueux.

L'efficacité et la sécurité cliniques des Colitofalk 1 g suppositoires ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, qui incluait 403 patients présentant une proctite ulcéreuse légèrement à modérément évolutive confirmée par voie endoscopique et histologique. L'index moyen d'activité de la maladie (IAM) au début de l'étude était de $6,2 \pm 1,5$ (fourchette: 3 – 10). Les patients ont été randomisés pour être traités par un suppositoire Colitofalk de 1 g (groupe 1 g 1x/jour) ou par 3 suppositoires contenant 0,5 g de mésalazine (groupe 0,5 g 3x/jour) pendant 6 semaines. La variable d'efficacité primaire était la rémission clinique, définie comme un IAM < 4 lors de la visite finale ou de l'abandon de l'étude. Lors de l'analyse finale per protocole, 87,9% des patients du groupe 1 g 1x/jour et 90,7% des patients du groupe 0,5 g 3x/jour avaient obtenu une rémission clinique (analyse en intention de traiter: groupe 1 g 1x/jour: 84,0%; groupe 0,5 g 3x/jour: 84,7%). La modification moyenne de l'IAM par rapport aux valeurs initiales était de -4,7 dans les deux groupes de traitement. Aucun effet indésirable médicamenteux sévère n'est survenu.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Considérations générales sur la mésalazine

Absorption

L'absorption de la mésalazine est maximale au niveau des régions intestinales proximales et la plus faible au niveau des régions distales.

Biotransformation

La mésalazine est métabolisée de manière présystémique dans la muqueuse intestinale comme dans le foie en acide N-acétyl-5-aminosalicylique (N-Ac-5-ASA) qui est sans activité pharmacologique. L'acétylation semble indépendante du phénotype d'acétyleur du patient. Une certaine proportion de mésalazine est également acétylée par les bactéries coliques. La liaison aux protéines de la mésalazine est de 43 %, celle du N-Ac-5-ASA de 78 %.

Elimination

La mésalazine et son métabolite N-Ac-5-ASA sont éliminés dans les fèces (majeure partie), par les reins (entre 20 et 50 % en fonction de l'administration, de la forme pharmaceutique et de la voie de libération de la mésalazine) et biliaire (faible partie). L'excrétion rénale a principalement lieu sous forme de N-Ac-5-ASA. Environ 1 % de la dose totale de mésalazine administrée par voie orale est excrétée dans le lait maternel, principalement sous forme de N-Ac-5-ASA.

Caractéristiques propres aux suppositoires de Colitofalk 1 g suppositoires:

Distribution

Des études scintigraphiques effectuées sur un médicament similaire, à savoir des suppositoires de mésalazine à 500 mg marqués au technétium, ont révélé une dispersion maximale des suppositoires ayant fondu sous l'effet de la température de l'organisme, après 2 à 3 heures. Cette dispersion se limitait principalement au rectum et à la jonction recto-sigmoïdienne. On peut supposer que les suppositoires de Colitofalk 1g agissent de façon très similaire et qu'ils conviennent donc particulièrement au traitement de la proctite (colite ulcéreuse du rectum).

Absorption

Chez les sujets en bonne santé: les concentrations plasmatiques moyennes maximales de 5-ASA observées après une dose rectale unique de 1 g de mésalazine (Colitofalk 1 g suppositoires) étaient de 192 ± 125 ng/ml (fourchette: 19 à 557 ng/ml), tandis que celles du principal métabolite, le N-Ac-5-ASA, atteignaient 402 ± 211 ng/ml (fourchette: 57 à 1 070 ng/ml). Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale de 5-ASA était de $7,1 \pm 4,9$ h (fourchette: 0,3 à 24 h).

Élimination

Chez les sujets en bonne santé: après une administration rectale unique de 1 g de mésalazine (Colitofalk 1 g suppositoires) environ 14 % de la quantité de 5-ASA administrée se retrouvaient dans l'urine au bout de 48 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

À l'exception d'une étude de tolérance locale menée sur des chiens, qui démontrait une bonne tolérance rectale, aucune étude préclinique n'a porté sur Colitofalk 1 g suppositoires.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogenèse (rat) ou des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une toxicité rénale (nécrose des papilles rénales et lésions de l'épithélium des tubules rénaux proximaux en pelote ou de tout le néphron) a été observée lors des études de toxicologie en administration répétée de hautes doses de mésalazine par voie orale. La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Graisse dure

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnement primaire (film thermosoudé): film en PVC/polyéthylène

Boîtes de 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79108 Freiburg
Allemagne
Tél. : +49 (0)761 1514-0

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE371612

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

Date de première autorisation: 14/06/2010.
Date de dernier renouvellement: 05/04/2018.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2021
Date d'approbation : 03/2021