Colitofalk

1. DENOMINATON DU MEDICAMENT

Colitofalk 500 mg granulés à libération prolongée
Colitofalk 1000 mg granulés à libération prolongée
Colitofalk 1,5 g granulés à libération prolongée
Colitofalk 3 g granulés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet de Colitofalk 500 mg granulés contient 500 mg de mésalazine.
Chaque sachet de Colitofalk 1000 mg granulés contient 1000 mg de mésalazine.
Chaque sachet de Colitofalk 1,5 g granulés contient 1,5 g de mésalazine.
Chaque sachet de Colitofalk 3 g granulés contient 3 g de mésalazine.

Excipients à effet notoire :
Chaque sachet de Colitofalk 500 mg granulés contient 1,0 mg d'aspartame et 0,04 mg de saccharose.
Chaque sachet de Colitofalk 1000 mg granulés contient 2,0 mg d'aspartame et 0,08 mg de saccharose.
Chaque sachet de Colitofalk 1,5 g granulés contient 3,0 mg d'aspartame et 0,12 mg de saccharose.
Chaque sachet de Colitofalk 3 g granulés contient 6,0 mg d'aspartame et 0,24 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés à libération prolongée.
Description : granulés en forme de bâtonnets ou ronds, beiges ou brunâtres, avec ou sans parties jaunâtres en surface.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes aigus et maintien en rémission de la rectocolite hémorragique légère à modérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

Traitement des épisodes aigus de rectocolite hémorragique
Une fois par jour 1 sachet de Colitofalk 3 g granulés, 1 à 2 sachets de Colitofalk 1,5 g granulés, 3 sachets de Colitofalk 1000 mg granulés ou 3 sachets de Colitofalk 500 mg granulés (équivalant à 1,5-3,0 g de mésalazine par jour), à prendre de préférence le matin selon les exigences cliniques individuelles.

Si cela convient mieux au patient, il est aussi possible de prendre la dose journalière prescrite divisée en trois doses (1 sachet de Colitofalk 500 mg granulés trois fois par jour ou 1 sachet de Colitofalk 1000 mg granulés trois fois par jour).

Maintien en rémission de la rectocolite hémorragique
Le traitement de référence est de 0,5 g de mésalazine trois fois par jour (le matin, à midi et le soir), soit une dose totale de 1,5 g de mésalazine par jour.

Pour les patients dont on sait qu'ils sont à risque accru de récidive pour des raisons médicales ou à cause de difficultés à respecter les trois prises quotidiennes, ce schéma d'administration peut être remplacé par une prise unique quotidienne de 3,0 g de mésalazine en une seule prise quotidienne, de préférence le matin.

Population pédiatrique
On ne dispose que de données limitées concernant un éventuel effet chez l'enfant (âgé de 6 à 18 ans).

Enfants de 6 ans et plus
Maladie évolutive : À déterminer sur une base individuelle, en commençant par 30 à 50 mg/kg/jour de préférence en une seule dose le matin ou en doses séparées. Dose maximale : 75 mg/kg/jour. La dose totale ne doit pas dépasser la dose maximale pour les adultes.
Traitement d'entretien : À déterminer sur une base individuelle, en commençant par 15 à 30 mg/kg/jour en doses séparées. La dose totale ne doit pas dépasser la dose recommandée pour les adultes.
Il est généralement recommandé d'administrer la moitié de la dose adulte aux enfants pesant jusqu'à 40 kg ; et d'administrer la dose adulte normale à ceux qui pèsent plus de 40 kg.

Mode d'administration
Le contenu des sachets de Colitofalk granulés ne doit pas être mâché. Les granulés doivent être placés sur la langue, puis avalés avec beaucoup de liquide, sans mâcher.

Tant le traitement des épisodes inflammatoires aigus que celui à long terme doivent être suivis avec régularité et constance afin d'obtenir l'effet thérapeutique désiré.

Le traitement des épisodes aigus de rectocolite hémorragique dure habituellement 8 semaines. La durée d'utilisation est déterminée par le médecin.

4.3 Contre-indications

Colitofalk granulés est contre-indiqué chez les patients présentant une :

- hypersensibilité à la substance active, à l'acide salicylique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 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 différentielle, tests hépatiques fonctionnels, tels qu'ALT ou AST, créatinine sérique) et à un statut urinaire (bandelettes), avant et pendant le traitement, selon l'évaluation 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 3 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.

La mésalazine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale. Il convient d'envisager une néphrotoxicité due à la mésalazine si la fonction rénale s'aggrave pendant le traitement. Dans ce cas, la prise de Colitofalk granulés doit être immédiatement interrompue.

Des cas de néphrolithiase ont été signalés à la suite de l'utilisation de la mésalazine, notamment des calculs avec une teneur en mésalazine atteignant 100 %. Il est recommandé d'assurer un apport liquidien suffisant pendant le traitement.

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

De très rares cas de dyscrasie sanguine grave ont été rapportés avec la mésalazine. Des investigations hématologiques devront être réalisées en cas de survenue inexpliquée d'hémorragies, d'ecchymoses, de purpura, d'anémie, de fièvre ou de douleurs pharyngolaryngées. La prise des granulés de Colitofalk doit être interrompue en cas de dyscrasie sanguine suspectée ou confirmée.

Des réactions d'hypersensibilité cardiaque (myocardite et péricardite) induites par la mésalazine ont été rapportées dans de très rares cas. La prise de Colitofalk doit être immédiatement interrompue.

Les patients atteints d'affection pulmonaire, notamment d'asthme bronchique, requièrent une surveillance particulièrement attentive durant le traitement par la mésalazine.

Réactions indésirables cutanées graves
Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées dans le cadre de traitements à base de mésalazine. La mésalazine devrait être arrêtée dès la première apparition de signes et symptômes de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées, des lésions des muqueuses, ou tout autre signe d'hypersensibilité.

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

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

Ce médicament contient 1 mg/2 mg/3 mg/6 mg d'aspartame dans chaque sachet de Colitofalk 500 mg/1000 mg/1500 mg/3000 mg granulés. L'aspartame contient une source de phénylalanine. Il peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie (PCU).

Colitofalk granulés contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ces médicaments.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Lactulose ou préparations similaires abaissant le pH des selles : diminution possible de la libération de mésalazine des granulés en raison de la baisse de pH occasionnée par le métabolisme bactérien du lactulose.

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 myélodépresseur 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la mésalazine chez la femme enceinte. Cependant, chez un nombre limité de femmes enceintes sous traitement par mésalazine, 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 mésalazine 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 granulés ne doit être administré 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 mésalazine sont sécrétés par le lait maternel. On ne dispose que d'expériences limitées avec la mésalazine lors de l'allaitement chez l'être humain. Des réactions d'hypersensibilité telles que la diarrhée ne peuvent être exclues chez le nouveau-né. C'est pourquoi Colitofalk granulés ne doit être administré 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

La mésalazine 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

Classe de systèmes d'organes	*Fréquence selon la convention MedDRA*				
	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	*Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)*	*Rare (≥ 1/10000 à < 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 aplastique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie)	
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité telles qu'exanthème allergique, fièvre médicamenteuse, syndrome de type lupus érythémateux, pancolite	
Affections du système nerveux	Céphalées		Vertiges	Neuropathie périphérique	Hypertension intracrânienne idiopathique (voir rubrique 4.4)

Affections cardiaques			Myocardite, péricardite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Réactions pulmonaires allergiques et fibreuses (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonite)	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements, pancréatite aiguë			
Affections hépatobiliaires			Hépatite cholestatique	Hépatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané, prurit		Photosensibilité	Alopécie	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgie	Myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires				Troubles de la fonction rénale, y compris néphrite interstitielle aiguë et chronique et insuffisance rénale	Néphrolithiase*
Affections des organes de reproduction et du sein				Oligospermie (réversible)	
Affections générales			Asthénie, fatigue		
Investigations		Modifications des paramètres hépatiques (élévation des transaminases et des paramètres de la cholestase), modifications des enzymes pancréatiques (élévation des lipases et amylases), élévations des éosinophiles			

* Voir la rubrique 4.4 pour plus de détails

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).

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 www.afmps.be Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be e-mail : adr@fagg-afmps.be	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

4.9 Surdosage

Les rares données dont nous disposons à propos des surdosages (p. ex. tentative de suicide par ingestion de hautes doses de mésalazine) 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 : Agent anti-inflammatoire intestinal ; Acide aminosalicylique et agents similaires
Code ATC : A07EC02

Mécanisme d'action
Le mécanisme de l'effet anti-inflammatoire est inconnu. Des études *in vitro* montrent qu'une inhibition de la lipo-oxygénase 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.

Effets pharmacodynamiques
Administrée par voie orale, la mésalazine déploie une action principalement locale sur la muqueuse intestinale et dans le tissu sous-muqueux du côté luminal de l'intestin. Il est donc important que la mésalazine soit disponible sur le site inflammatoire. Dès lors, la biodisponibilité systémique/les concentrations plasmatiques de la mésalazine ne sont pas pertinentes en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique, mais représentent plutôt un facteur de sécurité. Afin d'en tenir compte, Colitofalk granulés résiste au suc gastrique et libère la mésalazine de manière pH dépendante en raison de l'enrobage à l'Eudragit L, et de façon prolongée grâce à la structure matricielle des granulés.

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 excrété dans le lait maternel, principalement sous forme de N-Ac-5-ASA.

Considérations spécifiques à Colitofalk granulés

Distribution
En raison de la dimension des granulés d'environ 1 mm, le passage de l'estomac à l'intestin grêle est rapide.

Une étude associant la pharmacoscintigraphie et la pharmacocinétique a montré que le composé atteint la région iléo-caecale en 3 heures environ et le côlon ascendant en 4 heures environ. La durée totale du transit dans le côlon s'élève à 20 heures environ. On estime qu'approximativement 80 % de la dose orale administrée sont disponibles dans le côlon, le sigmoïde et le rectum.

Absorption
La libération de la mésalazine de Colitofalk granulés commence après un délai d'environ 2-3 heures, le pic de concentration plasmatique est atteint en 4-5 heures environ. La biodisponibilité systémique de mésalazine après administration orale est estimée à environ 15 %-25 %.

La prise de nourriture retarde l'absorption de 1 à 2 heures, mais ne modifie ni le taux ni l'ampleur de l'absorption.

Elimination
A partir d'une posologie de 3 x 500 mg par jour de mésalazine, l'élimination rénale totale de la mésalazine et du N-Ac-5-ASA à l'état d'équilibre a été calculée comme s'élevant à environ 25 %. La part excrétée de mésalazine non métabolisée représentait moins de 1 % de la dose orale. La demi-vie d'élimination terminale observée après administration unique de 3 * 500 mg ou de 3 * 1000 mg de Colitofalk granulés était de 10,5 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de cancérogenèse (rat) ou de toxicité sur les 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

Aspartame (E 951)
Carmellose sodique
Cellulose, microcristalline
Acide citrique
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Copolymère d'acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle (1:1) (Eudragit L 100)
Méthylcellulose
Dispersion de polyacrylate à 40 % (Eudragit NE 40 D contenant 2 % de Nonoxynol 100)
Povidone K 25
Silice colloïdale anhydre
Siméticone
Acide sorbique
Talc
Triéthylcitrate
Arôme de crème à la vanille (contenant du saccharose)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ces médicaments ne nécessitent pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet de film de polyester/aluminium/polyéthylène.

Chaque sachet de Colitofalk 500 mg granulés contient 0,913 g de granulés.
Chaque sachet de Colitofalk 1000 mg granulés contient 1,83 g de granulés.
Chaque sachet de Colitofalk 1,5 g granulés contient 2,74 g de granulés.
Chaque sachet de Colitofalk 3 g granulés contient 5,48 g de granulés.

Présentations : 50 sachets, 100 sachets et 300 sachets de Colitofalk 500 mg granulés.
Présentations : 20 sachets, 50 sachets, 60 sachets, 100 sachets et 150 sachets de Colitofalk 1000 mg granulés.
Présentations : 20, 30, 35, 45, 50, 60, 70, 90, 100 et 150 sachets Colitofalk 1,5 g granulés.
Présentations : 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 et 100 sachets Colitofalk 3 g granulés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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
Fax: +49 (0)761 1514-321
E-Mail : zentrale@drfalkpharma.de

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

Belgique:
Colitofalk 500 mg granulés à libération prolongée : BE243485
Colitofalk 1000 mg granulés à libération prolongée : BE243494
Colitofalk 1,5 g granulés à libération prolongée : BE347155
Colitofalk 3 g granulés à libération prolongée : BE398027

Luxembourg:
Colitofalk 500 mg granulés à libération prolongée : 2003040026
0344015 : 50 sachets
0344029 : 100 sachets
0344032 : 300 sachets

Colitofalk 1000 mg granulés à libération prolongée : 2003040027
0343987 : 50 sachets
0343991 : 100 sachets
0344001 : 150 sachets

Colitofalk 1,5 g granulés à libération prolongée : 2010020010
0541899 : 20 sachets
0541904 : 30 sachets
0541918 : 35 sachets
0541921 : 45 sachets
0541935 : 50 sachets
0541949 : 60 sachets
0541952 : 70 sachets
0541966 : 90 sachets
0541983 : 100 sachets
0541997 : 150 sachets

Colitofalk 3 g granulés à libération prolongée : 2012030024
0647447 : 10 sachets
0647451 : 15 sachets
0647464 : 20 sachets
0647478 : 30 sachets
0647481 : 50 sachets
0647495 : 60 sachets
0647501 : 90 sachets
0647514 : 100 sachets

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

Date de première autorisation :
15 octobre 2001 (Colitofalk 500 mg/1000 mg granulés),
21 juillet 2008 (Colitofalk 1,5 g granulés)
22 août 2011 (Colitofalk 3 g granulés)

Date de dernier renouvellement :
6 août 2017 (Colitofalk 500 mg/1000 mg granulés),
26 mai 2013 (Colitofalk 1,5 g/3 g granulés)

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2025