

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr **ASACOL[®] 800**

Comprimés de mésalamine à libération retardée*, norme du fabricant

Anti-inflammatoire de la partie basse du tube digestif

Allergan Inc.
85 Enterprise Blvd. Suite 500
Markham, Ontario
L6G 0B5
www.allergan.ca

Date de révision : 22 mars 2018

N° de contrôle : 214065

* également appelé acide 5-aminosalicylique (5-ASA)

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	19
BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	24

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrASACOL® 800

Comprimés de mésalamine à libération retardée, norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé de mésalamine à libération retardée 800 mg	Lactose <i>Pour obtenir la liste complète de ces ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ASACOL 800 (comprimés à 800 mg; mésalamine ou acide 5-aminosalicylique) est indiqué pour :

- le traitement de la colite ulcéreuse modérément active.

Au cours de l'essai clinique pivot mené avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg), la colite ulcéreuse modérément active a été identifiée par l'obtention d'un score de 2 sur une échelle allant de 0 (normal) à 3 (grave) lors d'une Évaluation globale par le médecin (PGA) comportant des évaluations cliniques et endoscopiques.

Les patients atteints de colite ulcéreuse doivent être conscients du fait que la colite ulcéreuse ne se guérit que rarement complètement. L'interruption brusque du traitement par la mésalamine n'est pas recommandée et peut se traduire par une rechute. Il est important que les patients se conforment à la posologie prescrite par leur médecin; en procédant ainsi, le risque de rechute peut être réduit de façon importante.

Information clinique pertinente :

Les résultats des études cliniques d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg), selon lesquels une posologie plus forte de mésalamine présente une efficacité supérieure chez les patients atteints d'une affection modérément active, sont cohérents avec les résultats antérieurement obtenus avec Asacol (comprimés à 400 mg). L'efficacité démontrée d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) administré à la posologie de 4,8 g/jour chez les patients atteints d'une affection modérément active, apporte à cette population de patients une posologie pratique par rapport à Asacol (comprimés à 400 mg) en réduisant le nombre quotidien de comprimés de moitié. Pour plus de renseignements sur l'efficacité clinique et l'innocuité d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) obtenues à partir des essais cliniques, veuillez vous reporter à la section ESSAIS CLINIQUES

ci-dessous. **L'interchangeabilité entre Asacol (comprimés à 400 mg) et Asacol 800 (comprimés à 800 mg) n'a pas été établie.** Pour plus de renseignements sur Asacol (comprimés à 400 mg), veuillez vous reporter à la Monographie d'Asacol (comprimés à 400 mg).

Gériatrie :

Pas de données disponibles.

Pédiatrie :

Les essais cliniques d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) n'ont pas inclus de patients pédiatriques. Asacol 800 (comprimés à 800 mg) est contre-indiqué chez les patients incapables d'avaler un comprimé intact et chez les patients âgés de moins de 2 ans.

CONTRE-INDICATIONS

ASACOL 800 (comprimés à 800 mg) est contre-indiqué chez :

- les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète de ces ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITIONS ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie du produit;
- les patients ayant des antécédents de sensibilité aux salicylates;
- les patients présentant une altération grave de la fonction rénale ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ou une altération grave de la fonction hépatique, ou les deux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénales et Hépatiques/biliaires/pancréatiques);
- les patients présentant un ulcère gastrique ou duodéal;
- les patients présentant une obstruction de l'appareil urinaire;
- les patients incapables d'avaler un comprimé intact;
- les enfants âgés de moins de 2 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

Hypersensibilité : En cas de réactions toxiques ou d'hypersensibilité, l'administration du médicament doit être interrompue. Lors de l'évaluation des complications hépatiques et articulaires, il convient de garder à l'esprit qu'elles sont fréquemment associées à la colite ulcéreuse.

Rénales : Une altération de la fonction rénale, y compris la néphropathie à lésions minimes, la néphrite interstitielle aiguë et chronique et l'insuffisance rénale, a été signalée chez des patients prenant des produits de mésalamine. Asacol 800 est contre-indiqué chez les patients présentant une altération grave de la fonction rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). Il est recommandé que tous les patients subissent une évaluation de la fonction rénale avant d'être traités par Asacol 800 (comprimé à 800 mg) et périodiquement durant le traitement par Asacol 800 (comprimé à 800 mg). Pour les patients présentant une altération légère ou modérée de la fonction rénale, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Générales

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) et les autres produits renfermant de la mésalamine présentent des différences au niveau de leurs formulations et de leurs caractéristiques de libération susceptibles de conduire à des différences entre les concentrations de mésalamine libérées dans le côlon. S'il est nécessaire de passer d'un produit contenant de la mésalamine à un autre, le prescripteur doit soigneusement évaluer le rapport avantages-risques sur la base de l'état clinique du patient et de toutes les informations disponibles sur les divers produits renfermant de la mésalamine.

Carcinogénèse et mutagénèse

Les données animales précliniques sont fournies à la section TOXICOLOGIE.

Gastro-intestinales

L'exacerbation aiguë des symptômes de la colite, caractérisée par des crampes, des douleurs abdominales, des diarrhées sanglantes et parfois de la fièvre, des céphalées, des malaises, des prurits, des éruptions transitoires et des conjonctivites, a été signalée chez 3 % des patients au cours des essais cliniques contrôlés d'Asacol (comprimés à 400 mg) par rapport à la sulfasalazine. Cette réaction a été signalée après l'initiation du traitement à d'autres produits contenant de la mésalamine et chez 2 % des patients recevant Asacol 800 (comprimés à 800 mg) au cours de 2 essais cliniques contrôlés. Les symptômes régressent en général à l'interruption du traitement à la mésalamine.

Les patients atteints d'une sténose pylorique sont susceptibles de présenter une rétention gastrique prolongée d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) qui peut retarder la libération de la mésalamine dans le côlon.

Des comprimés qui apparaissent intacts ou partiellement intacts peuvent être observés dans les selles.

Hépatiques/biliaires/pancréatiques

Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) (ou d'autres composés qui contiennent de la mésalamine ou ses métabolites ou qui sont transformés en mésalamine ou ses métabolites) chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique.

Lors de l'évaluation des complications hépatiques, il convient de garder à l'esprit qu'elles sont fréquemment associées à la colite ulcéreuse.

On a signalé des cas d'altération de la fonction hépatique et d'élévation des enzymes hépatiques chez des patients présentant déjà une hépatopathie lors d'un traitement par des produits à base de mésalamine. Par conséquent, Asacol 800 est contre-indiqué chez les patients présentant une altération grave de la fonction hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients présentant une altération légère ou modérée de la fonction hépatique, il faut faire preuve de prudence et administrer Asacol 800 uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent clairement sur les risques. Il convient de procéder à une évaluation et à une surveillance appropriées de la fonction hépatique.

Immunitaires

Certains patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité à la sulfasalazine peuvent présenter des réactions similaires avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ou d'autres composés qui contiennent de la mésalamine ou qui sont transformés en mésalamine ou ses métabolites. Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ne contient pas de groupement sulfa, aussi les effets indésirables liés au groupement sulfa sont évités.

Rénales

Des cas d'altération de la fonction rénale, incluant la néphropathie à lésions minimales et la néphrite interstitielle aiguë et chronique, ont été associés à l'emploi de produits à base de mésalamine et de promédicaments de la mésalamine. Asacol 800 est contre-indiqué chez les patients présentant une altération grave de la fonction rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients présentant une altération légère ou modérée de la fonction rénale, il faut faire preuve de prudence et administrer Asacol 800 uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. Il est recommandé que tous les patients subissent une évaluation de la fonction rénale avant l'instauration d'un traitement par Asacol 800, puis périodiquement durant le traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes : Asacol 800 (comprimé à 800 mg) n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Des données restreintes publiées sur la classe des produits de mésalamine font état d'un taux accru de naissances prématurées, de mortinaissance et de faible poids à la naissance. Ces issues indésirables de la grossesse sont également associées à une maladie intestinale inflammatoire active. La mésalamine traverse la barrière placentaire. Les études menées sur la reproduction animale ne montrent aucun signe évident de nocivité pour le fœtus attribuable à la mésalamine.

Le phtalate de dibutyle (DBP) est un ingrédient inactif de l'enrobage entérosoluble d'Asacol 800 (comprimé à 800 mg). Lors d'études menées chez l'animal à des doses plus de 80 fois supérieures à la dose administrée chez l'humain (en fonction de la surface corporelle), le DBP administré à la mère a été associé à des malformations externes et squelettiques et à des effets indésirables sur l'appareil reproducteur mâle. Asacol ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques potentiels.

Femmes qui allaitent : La documentation indique que, à la suite de l'administration orale ou rectale de produits contenant de la mésalamine à des femmes allaitantes, de faibles quantités de 5-ASA et des concentrations plus élevées de son métabolite, le N-acétyl-5-ASA, passent dans le lait maternel. Bien que la signification clinique de ce fait n'ait pas été déterminée, il convient de prendre des précautions lors de l'administration d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) à des femmes allaitantes.

Le phtalate de dibutyle (DBP), un ingrédient inactif de l'enrobage entérosoluble d'Asacol 800 (comprimé à 800 mg), et son principal métabolite, le phtalate de monobutyle (MBP), sont excrétés dans le lait maternel humain. La signification clinique de cette observation n'a pas été déterminée.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg) chez des patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie : Moins de 10 % des patients inclus dans l'essai clinique Asacol 800 (comprimés à 800 mg) étaient âgés de ≥ 65 ans. Les patients de ce groupe d'âge n'ont pas été significativement différents de la population globale des patients pour ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité.

Surveillance et analyses de laboratoire

Il est recommandé que tous les patients subissent une évaluation de la fonction rénale avant l'instauration d'un traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg), puis périodiquement durant le traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg).

Il est recommandé de procéder à une évaluation et à une surveillance appropriées de la fonction hépatique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Asacol est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus souvent signalés ont été les nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales et les céphalées. D'autres effets indésirables couramment signalés dans les études cliniques portant sur Asacol ont été l'exacerbation aiguë des symptômes de colite ulcéreuse, des résultats anormaux dans les épreuves de la fonction hépatique et des éruptions cutanées. Lors d'essais cliniques, les effets indésirables causés par les comprimés d'Asacol ont été généralement légers et réversibles et n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont conduits dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus au cours des essais cliniques menés sur d'autres médicaments. L'information relative aux effets indésirables obtenue à partir des études cliniques est utile pour identifier les événements indésirables liés au médicament et leur fréquence approximative.

Au cours de 2 essais cliniques randomisés en double insu et en groupes parallèles d'une durée de 6 semaines chez des patients atteints de colite ulcéreuse légèrement à modérément active, l'innocuité et l'efficacité d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) à la posologie de 4,8 g/jour ont été comparées à l'innocuité et l'efficacité d'Asacol (comprimés à 400 mg) à la posologie de 2,4 g/jour. Au cours de ces essais, la fréquence globale des événements indésirables était comparable entre les deux groupes de traitement et similaire à celle observée précédemment avec le traitement par Asacol (comprimés à 400 mg). Le tableau 1 présente les événements indésirables dont le lien avec le médicament à l'étude est considéré comme possible ou probable chez 1 % ou plus des patients dans les groupes de traitement.

Tableau 1 Événements indésirables dont le lien avec le médicament à l'étude est considéré comme possible ou probable chez 1 % ou plus des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement – Classés selon les termes préconisés par MedDRA		
Terme MedDRA	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 349) n (%)	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 338) n (%)
Céphalées	13 (3,7 %)	12 (3,6 %)
Nausées	6 (1,7 %)	8 (2,4 %)
Vomissements	3 (0,9 %)	4 (1,2 %)
Douleurs abdominales	7 (2,0 %)	3 (0,9 %)
Colite ulcéreuse	4 (1,1 %)	3 (0,9 %)
Distension abdominale	5 (1,4 %)	1 (0,3 %)

Effets indésirables du médicament observés après la mise en marché

Outre les événements indésirables signalés ci-dessus au cours des 2 essais cliniques menés avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg), les événements indésirables suivants ont été signalés au cours des essais cliniques contrôlés, des études ouvertes, dans les rapports de littérature ou grâce à l'expérience issue de la commercialisation nationale et à l'étranger d'Asacol (comprimés à 400 mg) ou d'autres produits qui contiennent de la mésalamine ou qui sont métabolisés en mésalamine. Comme un nombre important de ces événements ont été signalés de façon volontaire à partir d'une population de taille inconnue, il a été impossible de réaliser des estimations de fréquence. Dans de nombreux cas, la relation entre les événements signalés et Asacol n'est pas claire et certains d'entre eux pourraient faire partie du tableau clinique de la colite ulcéreuse.

Organisme entier : Réaction allergique, œdème du visage, œdème, œdème périphérique, asthénie, fièvre d'origine thérapeutique (rare), frissons, malaises, douleurs, cervicalgie, douleurs thoraciques, douleurs dorsales, distension abdominale, syndrome de type lupus, syndrome grippal, infection.

Cardiovasculaires : Péricardites (rares), myocardites (rares), palpitations, vasodilatation, migraine.

Digestifs : Sècheresse de la bouche, stomatites, ulcères oraux, anorexie, augmentation de l'appétit, dyspepsie, éructations, flatulences, pancréatites, gastrites, gastroentérites, saignements gastro-intestinaux, ulcères gastroduodénaux perforés (rares), constipation, hémorragies rectales, diarrhées sanglantes, ténésmes, troubles rectaux, selles anormales.

Hépatiques : Hépatites (rares), cholécystites. Des élévations asymptomatiques des tests de la fonction hépatique se sont produites chez des patients prenant des comprimés d'Asacol. Ces élévations disparaissent en général au cours d'un traitement continu ou à l'interruption du

traitement par Asacol. Lorsqu'une élévation quelconque d'une enzyme hépatique est rapportée, il convient de garder à l'esprit que des complications hépatiques sont fréquemment associées à l'affection abdominale inflammatoire.

Hématologiques : Agranulocytoses (rares), anémie aplasique (rare), leucopénie, anémie, thrombocytopénie, éosinophilie, lymphadénopathie.

Immunologiques : Réaction anaphylactique, réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS), syndrome de Stevens-Johnson

Musculo-squelettiques : Goutte, arthrite rhumatoïde, arthrite, arthralgie, troubles articulaires, myalgie, hypertonie, crampes des jambes.

Nerveux : Anxiété, dépression, somnolence, insomnie, nervosité, confusion, labilité émotionnelle, étourdissements, vertiges, tremblements, paresthésies, hyperesthésies, neuropathies périphériques (rares), syndrome de Guillain-Barré (rare), myélites transversales (rares).

Respiratoires/pulmonaires : Épistaxis, rhinites, sinusites, pharyngites, dyspnées, toux accrue, exacerbation de l'asthme, pleurésies, bronchites, pneumonies, poumon éosinophile, pneumonies interstitielles, troubles pulmonaires.

Cutanés : Alopécie, psoriasis (rare), pyoderma gangrenosum (rare), érythème noueux, acné, peau sèche, sudation, prurit, urticaire.

Sensations particulières : Douleurs auriculaires, tintements, surdité, congestion auriculaire, troubles de l'oreille, conjonctivites, douleurs oculaires, amblyopie, vision trouble, anomalies de la vision, troubles du larmoiement, perversion du goût.

Urogénitaux : Néphrites interstitielles (rares), néphropathies à lésions minimales (rares), insuffisance rénale (rare) (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), cystites, infections de l'appareil urinaire, dysuries, urgences urinaires, augmentation des mictions, hématuries, anomalies de l'urine, épидидymites, troubles de la prostate, diminution de la libido, dysménorrhées, ménorragies, vaginites, candidoses vaginales.

Anomalies en laboratoire : Élévation de l'AST (SGOT) ou de l'ALT (SGPT), élévation de la phosphatase alcaline, élévation de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il n'existe pas d'interactions connues avec Asacol (comprimés à 400 mg). Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg). Au cours des essais cliniques d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg), il n'y a eu aucune restriction quant à l'utilisation concomitante des antiacides, des antagonistes des récepteurs H₂, des inhibiteurs de la pompe à protons, ou autres préparations affectant le pH gastro-intestinal. Les analyses de sous-groupes ont montré que la réponse des patients qui recevaient un antagoniste des récepteurs H₂ ou un inhibiteur de la pompe à protons n'a pas été significativement différente de celle de l'ensemble de la population de patients étudiée quant à l'innocuité et à l'efficacité.

Interactions médicament-aliment

L'administration des comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) immédiatement après un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition au 5-ASA et au N-acétyl-5-ASA d'après l'aire sous la courbe de concentration (AUC) et le pourcentage de la dose excrété dans l'urine (Ae %). Une réduction d'environ 50 % a été observée pour la C_{max}, en raison d'un t_{max} significativement retardé en cas d'administration après un repas riche en graisses par rapport à une administration à jeun. Cependant, aucun impact n'a été observé sur le profil d'innocuité ou l'exposition systémique au 5-ASA et au N-acétyl-5ASA au cours des essais cliniques où les administrations ont été réalisées sans tenir compte des repas. Par conséquent, Asacol 800 (comprimés à 800 mg) peut être pris à jeun ou non.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Plusieurs cas d'interférence possible avec les dosages de la normétanéphrine urinaire par chromatographie liquide, entraînant un résultat faussement positif, ont été signalés chez des patients exposés à la sulfasalazine ou à son métabolite, la mésalamine/mésalazine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les patients atteints de colite ulcéreuse doivent être conscients du fait que la colite ulcéreuse ne se guérit que rarement complètement. L'interruption brusque du traitement avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg) n'est pas recommandée et peut se traduire par une rechute. Il est important que les patients se conforment à la posologie prescrite par leurs médecins; en procédant ainsi, le risque de rechute peut être réduit de façon importante.

Posologie recommandée et modification posologique

Pour le traitement de la colite ulcéreuse modérément active : La posologie quotidienne usuelle pour un adulte est de 6 comprimés Asacol 800 (comprimés à 800 mg) par voie orale en doses fractionnées. Asacol 800 (comprimés à 800 mg) peut être administré sans tenir compte des repas.

Pour une autre posologie en cas de colite ulcéreuse modérément active, voir la monographie du produit Asacol (comprimés à 400 mg).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose du médicament, elle doit être administrée dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et revenez à la posologie régulière. Ne pas prendre de double dose.

Administration

1. Avalez les comprimés en entier en prenant soin de ne pas en briser l'enrobage extérieur. L'enrobage extérieur est destiné à rester intact pour protéger le principe actif jusqu'à ce qu'il atteigne l'iléon terminal, au niveau duquel l'enrobage du comprimé se dissout et libère le contenu du comprimé dans l'iléon terminal et le côlon.
2. Ne prenez Asacol 800 (comprimés à 800 mg) que comme il vous a été prescrit. Ne modifiez pas le nombre des comprimés ou la fréquence de leur ingestion sans consulter au préalable votre médecin.
3. Des comprimés qui apparaissent intacts ou partiellement intacts peuvent être observés de manière peu fréquente dans les selles. Si ce phénomène se produit de façon répétée, consultez votre médecin.

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'expérience clinique concernant le surdosage avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg). La mésalamine n'est pas métabolisée en salicylates. Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage avec la mésalamine et son traitement est symptomatique et de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le principe actif d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) est la mésalamine (acide 5-aminosalicylique, appelé également 5-ASA). Les preuves disponibles suggèrent que la mésalamine a un effet anti-inflammatoire topique sur le côlon, au niveau duquel elle inhiberait la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

Pharmacodynamique

Les comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) possèdent un enrobage spécial constitué d'une résine acrylique qui ne permet pas la libération du médicament à un pH inférieur à 7. L'enrobage retarde la libération de la mésalamine jusqu'à ce que les comprimés atteignent l'iléon terminal et le côlon. Tel que prévu, les propriétés de l'enrobage entérosoluble d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ont été comparables à celles d'Asacol (comprimés à 400 mg), comme l'indiquaient les données de dissolution *in vitro* ainsi que le t_{max} et le t_{lag} prolongés après administration orale.

Pharmacocinétique

Une fois libérée dans le côlon, la mésalamine n'est que très peu absorbée et les concentrations plasmatiques sont similaires à celles constatées au cours des études antérieures après une administration orale de comprimés à 400 mg. La bioéquivalence entre Asacol 800 (comprimés à

800 mg) et Asacol (comprimés à 400 mg) n'a pas été établie. Après administration orale d'un comprimé à 800 mg unique, à jeun, le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (t_{max}) est d'environ 10 heures, tandis que la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2elm}$) est de 12 à 19 heures pour la mésalamine et son métabolite, le N-acétyl-5-ASA.

Environ 20 % de la dose administrée est absorbée de façon systémique; le reste de la dose est disponible pour l'activité thérapeutique dans le côlon et l'excrétion dans les fèces. L'étendue de l'exposition systémique à la mésalamine est similaire que les sujets soient à jeun ou non. La mésalamine absorbée est rapidement acétylée par la paroi muqueuse intestinale et par le foie. Elle est principalement éliminée par le rein sous forme de N-acétyl-5-ASA.

Le tableau 2 présente les paramètres pharmacocinétiques moyens du 5-ASA et du N-acétyl-5-ASA (N-Ac-5-ASA) après administration unique et administrations multiples d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) chez des sujets sains.

Tableau 2. Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens du 5-ASA et du N-Ac-5-ASA après administration unique et administrations multiples chez des sujets sains

Paramètres pharmacocinétiques moyens du 5-ASA		
Paramètre	Dose unique (1 x 800 mg)	Doses multiples (4,8 g/jour x 6 jours)
AUC _{tlast} (ng•h/ml)	3 449,2	-
AUC (ng•h/ml)	3 548,2	20 282,0 ^a
C _{max} (ng/ml)	354,03	4 972,1
t _{max} (h)	9,61	2,63
t _{lag} (h)	6,20	-
t _{1/2,Z} (h)	13,41	11,89
%A _e (%)	0,21	9,28
Paramètres pharmacocinétiques moyens du N-Ac-5-ASA		
Paramètre	Dose unique (1 x 800 mg)	Doses multiples (4,8 g/jour x 6 jours)
AUC _{tlast} (ng•h/mL)	19 900,8	-
AUC (ng•h/mL)	22 034,2	24 864,0 ^a
C _{max} (ng/mL)	1 028,68	4 614,78
t _{max} (h)	11,13	3,13
t _{lag} (h)	5,39	-
t _{1/2,Z} (h)	13,62	19,56
%A _e (%)	12,04	19,01
AUC _{tlast} : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps depuis le temps zéro jusqu'à la dernière concentration quantifiable; AUC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps depuis le temps zéro jusqu'à l'infini; C _{max} : concentration plasmatique maximale; t _{max} : temps auquel la C _{max} est observée; t _{lag} : temps de latence avant que le médicament commence à être absorbé; t _{1/2,Z} : demi-vie exponentielle terminale; %A _e : pourcentage de la dose excrétée par l'urine. ^a AUC _τ : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour un intervalle posologique.		

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés Asacol 800 (comprimés à 800 mg) pour administration orale sont de couleur rouge brun, en forme de capsule, à enrobage entérosoluble, et portent l'inscription « WC 800 » imprimée à l'encre noire.

Chaque comprimé rouge brun à enrobage entérosoluble et en forme de capsule d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) contient 800 mg de mésalamine. Les comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ayant pour cible le côlon sont enrobés d'une résine acrylique spéciale, l'Eudragit®-S (un copolymère méthacrylique acide de type B [USP]), qui se dissout à un pH de 7 ou plus, ce qui retarde la libération de la mésalamine jusqu'à ce que les comprimés aient atteint l'iléon terminal. Un second enrobage entérosoluble qui commence à se dissoudre plus tôt dans le tractus gastro-intestinal est ajouté après l'Eudragit®-S. L'enrobage externe est constitué d'un mélange d'Eudragit®-S et d'une autre résine acrylique, l'Eudragit®-L (copolymère méthacrylique acide de type A [USP]).

Parmi les ingrédients inactifs, on trouve du dioxyde de silice colloïdal, du phtalate de dibutyle, de l'encre noire alimentaire (hydroxyde d'ammonium, alcool butylique, laque en écailles [modifié] en SD-45, propylèneglycol, oxyde de fer noir synthétique), de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune, du lactose, du stéarate de magnésium, de l'Eudragit®-L (copolymère méthacrylique acide de type A [USP]), de l'Eudragit®-S (copolymère méthacrylique acide de type B [USP]), du polyéthylène glycol, de la polyvinylpyrrolidone, du glycolate d'amidon sodique et du talc.

Les comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ayant pour cible le côlon sont fournis en flacons de 180 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

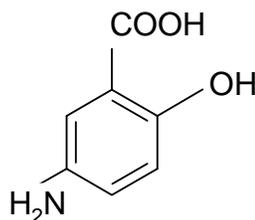
Substance pharmaceutique

Nom propre : mésalamine ou acide 5-aminosalicylique

Nom chimique : acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque, également appelé acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_7H_7NO_3$ Masse moléculaire 153,1

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La mésalamine se présente sous forme d'une poudre blanc cassé ou brun pâle qui se décompose à 280 °C et qui est légèrement soluble dans l'eau. Elle se colore en cas d'exposition à l'air, à un taux d'humidité élevé ou à la lumière, pendant une période de plusieurs mois.

Valeurs du pK_a : $pK_1 = 2,74$, $pK_2 = 5,80$

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

L'essai clinique pivot multicentrique, randomisé, contrôlé, à double insu, a été mené chez des patients pour qui un diagnostic avait été posé récemment ou antérieurement et qui présentaient une poussée de colite ulcéreuse légèrement à modérément active. Les patients ont reçu au hasard un traitement de 2,4 g/jour (comprimés Asacol à 400 mg) ou de 4,8 g/jour (comprimés Asacol à 800 mg) pendant 6 semaines. Au total, 301 patients ont été répartis dans les groupes de traitement. Au cours de cette étude, un vaste sous-groupe de patients ($n = 180$) atteints de colite ulcéreuse modérément active a été identifié à l'aide de la strate prédéfinie par la gravité de l'atteinte initiale. Des analyses supplémentaires portant sur les critères d'évaluation primaire, secondaire et tertiaire de l'efficacité ont été réalisées pour ce sous-groupe de patients. Les résultats de ces analyses viennent étayer l'efficacité d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) à la posologie de 4,8 g/jour chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérément active.

Au cours de l'essai clinique pivot mené sur Asacol 800 (comprimés à 800 mg), la colite ulcéreuse modérément active a été identifiée par l'obtention d'un score de 2 sur une échelle allant de 0 (normal) à 3 (grave) lors d'une Évaluation globale par le médecin (PGA) comportant des évaluations cliniques et endoscopiques.

Les caractéristiques démographiques initiales des patients atteints de colite ulcéreuse modérément active sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1			
Résumé des caractéristiques démographiques initiales des patients atteints de colite ulcéreuse modérément active			
Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
2,4 g/jour (comprimés à 400 mg par voie orale pendant 6 semaines)	n = 96	43,0 (18-74)	45,8 % H 54,2 % F
	n = 84	45,4 (20-76)	47,6 % H 52,4 % F
4,8 g/jour (comprimés à 800 mg par voie orale pendant 6 semaines)			

On n'a pas observé de différences statistiquement significatives quant aux données démographiques initiales, aux caractéristiques anthropométriques ou aux antécédents de colite ulcéreuse entre les patients atteints de colite ulcéreuse modérément active inscrits dans les deux groupes de traitement. En ce qui concerne les caractéristiques relatives à l'état de la maladie initial, on n'a pas constaté de différence sur le plan statistique entre les patients des deux groupes de traitement, à l'exception des scores de la fréquence des selles pour lesquels les patients du groupe 4,8 g/jour présentaient un score de fréquence des selles légèrement plus élevé.

Les patients participant à cette étude présentaient soit une rectite, une rectosigmoïdite, une colite gauche ou une pancolite, et la durée de l'affection variait entre moins de 1 an à plus de 10 ans.

Une autre étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée, à double insu (étude 2), a été menée chez des patients pour qui un diagnostic avait été posé récemment ou antérieurement et qui présentaient une poussée de colite ulcéreuse modérément active. Les patients ont reçu au hasard un traitement de 2,4 g/jour (comprimés Asacol à 400 mg) ou de 4,8 g/jour (comprimés Asacol à 800 mg) pendant 6 semaines. Au total, 386 patients ont été répartis au hasard dans des groupes de traitement et 268 patients souffraient d'une atteinte modérée. Les données démographiques initiales, les antécédents de colite et la gravité de l'atteinte étaient comparables dans les deux groupes de traitement dont les patients étaient atteints de colite ulcéreuse modérément active. Les résultats de cette étude viennent étayer l'efficacité d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) à la posologie de 4,8 g/jour chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérément active.

Résultats de l'étude

Le tableau 2 montre, pour les 2 études, le pourcentage de patients atteints de colite ulcéreuse modérément active qui ont été classés dans le groupe Succès après 6 semaines de traitement en fonction de la population de l'étude selon l'intention de traiter.

Tableau 2 Résumé des résultats du traitement à la semaine 6 (Population de l'étude en intention de traiter : patients dont l'affection était modérément active au départ [PGA = 2])			
Résultat du traitement	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 223) n (%)	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 200) n (%)	Valeur <i>p</i> (b)
Étude pivot			
Succès du traitement (a)	53 (57,0 %)	55 (72,4 %)	0,0384
Échec du traitement	40 (43,0 %)	21 (27,6 %)	
Étude 2			
Succès du traitement (a)	77 (59,2 %)	89 (71,8 %)	0,0357
Échec du traitement	53 (40,8 %)	35 (28,2 %)	
Études groupées			
Succès du traitement (a)	130 (58,3 %)	144 (72,0 %)	0,0034
Échec du traitement	93 (41,7 %)	56 (28,0 %)	
<p>N = nombre de patients dans le groupe de traitement (études groupées) avec résultat du traitement à la semaine 6.</p> <p>n (%) = nombre et pourcentage de patients (n/total x 100) dans le groupe de traitement pour qui les résultats du traitement ont été spécifiés.</p> <p>(a) Le succès du traitement a été défini comme une amélioration à la semaine 6 par rapport à l'état initial. L'amélioration par rapport à l'état initial a été définie comme une réponse complète (rémission) ou partielle (amélioration) au traitement. Une réponse complète a été définie comme un score de 0 à la PGA et une résolution complète des évaluations cliniques suivantes : fréquence des selles, saignements rectaux, PFA et résultats de la sigmoïdoscopie. Une réponse partielle a été définie comme une amélioration du score à la PGA par rapport à l'état initial, associée à l'amélioration d'au moins une des évaluations cliniques de la liste ci-dessus et à aucune aggravation des autres évaluations cliniques.</p> <p>L'échec du traitement a été défini comme : 1) un score de la PGA resté le même ou aggravé par rapport à l'état initial (sans tenir compte du fait que les autres évaluations cliniques ont été résolues), 2) une aggravation d'une évaluation clinique quelconque à la semaine 6, ou 3) une interruption de l'étude en raison d'un effet indésirable ou d'une absence d'effet du traitement.</p> <p>(b) Comparaison entre la posologie de 4,8 g/jour et de 2,4 g/jour, établie par le test chi carré appliqué aux études 2000082 et 2000083, et stratifiée par protocole à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel appliqué aux analyses des résultats groupés.</p>			

Les résultats de ces études pour les patients dont l'affection est modérément active sont cohérents avec ceux d'une précédente étude dans le cadre de laquelle la majorité des patients étaient atteints de façon modérée (77 %), où une posologie de 4,8 g/jour avait été utilisée

(comprimés d'Asacol à 400 mg), et où 74 % des patients avaient été classés dans le groupe « succès du traitement ». Les résultats de l'étude portant sur Asacol 800 (comprimés à 800 mg) sont cohérents avec le fait selon lequel des doses plus élevées de mésalamine présentent une efficacité supérieure chez les patients dont l'affection est plus grave. La démonstration de l'efficacité des comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg), administrés à la posologie de 4,8 g/jour dans la population des patients dont l'affection est modérément active, offre à cette population un autre choix de présentation qui permet l'ingestion d'un nombre moins important de comprimés.

Scores à l'Évaluation globale par le médecin, scores des symptômes individuels et scores de la sigmoïdoscopie aux semaines 3 et 6

Le tableau 3 présente les pourcentages de patients des 2 études (données groupées) chez qui les évaluations cliniques individuelles (score de fréquence des selles, score des saignements rectaux et score de la PFA), le score de la sigmoïdoscopie et le score de la PGA s'étaient améliorés aux semaines 3 et 6 par rapport au départ.

Tableau 3			
Distribution de l'amélioration procurée par le traitement pour les Évaluations globales par le médecin et les symptômes individuels aux semaines 3 et 6 excluant les patients dont le score de départ et le score aux visites étaient de zéro (Patients dont l'affection était modérément active au départ [PGA = 2])			
Paramètre	Visite	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 223) n (%)	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 200) n (%)
PGA	Semaine 3	122 (63,5 %)	130 (71,8 %)
	Semaine 6	139 (73,2 %)	152 (84,9 %)*
Fréquence des selles	Semaine 3	107 (59,4 %)	112 (64,7 %)
	Semaine 6	126 (70,8 %)	126 (75,4 %)
Saignements rectaux	Semaine 3	110 (65,5 %)	128 (74,4 %)
	Semaine 6	130 (76,5 %)	137 (81,5 %)
PFA	Semaine 3	100 (62,5 %)	90 (58,8 %)
	Semaine 6	114 (70,8 %)	108 (72,0 %)
Sigmoïdoscopie	Semaine 3	110 (57,3 %)	111 (61,3 %)
	Semaine 6	129 (67,9 %)	140 (78,2 %)*

Les patients pour lesquels aucun résultat du traitement n'a été établi à la semaine 6 ont été exclus de l'analyse. L'amélioration de l'état ne peut être évaluée chez les patients qui ont un score de départ, mais aucun score pour les visites. Ces patients ont également été exclus de l'analyse.

* = La différence entre les traitements est statistiquement significative ($p < 0,05$) selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification par protocole.

N = nombre de patients du groupe de traitement ayant un résultat de traitement à la semaine 6.

n (%) = nombre et pourcentage de patients ($n/\text{total} \times 100$) du groupe de traitement ayant le résultat spécifié pour le paramètre spécifié.

Dans les 2 études, l'état d'un plus grand nombre de patients s'est amélioré sous traitement avec la posologie de 4,8 g/jour qu'avec celle de 2,4 g/jour selon l'ensemble des évaluations cliniques (fréquence des selles, saignements rectaux, sigmoïdoscopie et PGA). Avec les résultats groupés, les scores à 6 semaines de la sigmoïdoscopie et de la PGA montrent une supériorité statistiquement significative de la posologie de 4,8 g/jour.

Les résultats des 2 études (données combinées) démontrent que la durée médiane de résolution de l'augmentation de la fréquence des selles, des saignements rectaux et de l'ensemble des 2 symptômes est moindre pour le groupe 4,8 g/jour que pour le groupe 2,4 g/jour. En outre, la différence de durée médiane de résolution entre les deux groupes était statistiquement significative pour les saignements rectaux (9 jours pour le groupe 4,8 g/jour et 16 jours pour le groupe 2,4 g/jour) et l'ensemble des 2 symptômes (19 jours pour le groupe 4,8 g/jour et 29 jours pour le groupe 2,4 g/jour), le groupe 4,8 g/jour présentant une amélioration plus nette.

Scores relatifs à la qualité de vie

Pour les 2 études (données groupées), les scores relatifs à la qualité de vie dérivés du Questionnaire sur les maladies intestinales inflammatoires (IBDQ) aux semaines 3 et 6 sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4				
Modification moyenne de l'état initial par les scores dérivés du Questionnaire sur les maladies intestinales inflammatoires aux semaines 3 et 6				
(Patients atteints d'une affection modérément active au départ [PGA = 2])				
	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 235)		Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 213)	
Catégorie	n	Moyenne	n	Moyenne
Totale				
Semaine 3	189	30,1*	183	33,7*
Semaine 6	183	42,6*	176	45,0*
Sortie	212	36,4*	193	40,2*
Intestin				
Semaine 3	190	11,4*	182	13,1*
Semaine 6	183	16,4*	176	17,4*
Sortie	212	14,4*	193	15,6*
Systémique				
Semaine 3	191	4,3*	184	5,1*
Semaine 6	185	6,1*	177	6,8*
Sortie	214	5,2*	194	5,9*
Émotionnelle				
Semaine 3	187	9,9*	181	11,1*
Semaine 6	182	13,9*	175	14,8*
Sortie	211	11,8*	192	13,2*

Sociale				
Semaine 3	191	4,2*	182	4,6*
Semaine 6	186	5,9*	176	5,9*
Sortie	215	4,7*	193	5,3*
<p>La sortie correspond à la visite de la semaine 6 pour les patients qui ont terminé l'étude et à la visite d'arrêt du traitement pour les patients qui se sont retirés de l'étude. N = nombre de patients du groupe de traitement ayant un résultat de traitement à la semaine 6. n = nombre de patients à partir desquels les statistiques ont été calculées. * = variation à partir de l'état initial calculée par le test t est statistiquement significative ($p < 0,0001$).</p>				

On a observé une amélioration significative sur le plan statistique des données sur la qualité de vie évaluées à l'aide du score IBDQ (données groupées des 2 études) aux semaines 3 et 6 dans les deux groupes de traitement par rapport au départ. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement, mais la tendance des scores est en faveur de la posologie de 4,8 g/jour plutôt que de celle de 2,4 g/jour.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La libération de la mésalamine à partir d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) est retardée jusqu'à l'iléon terminal comme en témoigne le délai de l'obtention de la concentration plasmatique maximale (t_{max}) qui est d'environ 10 heures ou plus pour la mésalamine et son métabolite, l'acide N-acétyl-5-ASA. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2_{elm}}$) est de 12 à 19 heures pour la mésalamine et l'acide N-acétyl-5-ASA.

Des études chez l'homme, dans le cadre desquelles des marqueurs sériques et radiologiques ont été utilisés, ont démontré que l'enrobage des comprimés d'Asacol (comprimés à 400 mg) retardait la libération de la mésalamine jusqu'à son arrivée dans l'iléon terminal. D'autres études ont permis de comparer l'absorption de la mésalamine lorsqu'on l'administre sous forme de lavement (une présentation facilement utilisable) et lorsqu'elle est libérée pour absorption dans l'estomac, l'intestin grêle et le côlon, par rapport à une administration intraveineuse. Les résultats indiquent qu'après sa libération dans le côlon, la mésalamine n'a été absorbée que de façon minime et les concentrations plasmatiques ont été semblables à celles obtenues après administration rectale. Environ 20 % de la dose administrée libérée est absorbée, et environ 80 % de cette dose est disponible dans le côlon pour exercer l'activité topique. La mésalamine absorbée est rapidement acétylée par la paroi muqueuse intestinale et par le foie. L'excrétion se fait principalement par les reins, sous forme d'acide N-acétyl-5-ASA.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë : Les valeurs de la DL_{50} perorale aiguë de la mésalamine sont de 5 000 mg/kg chez la souris et de 4 594 mg/kg chez le rat.

Études de toxicité subaiguë : Des rats (2/sexe/groupe) ont reçu de la mésalamine par voie orale aux posologies de 0, 40, 120, 360 et 1 080 mg/kg/jour pendant 14 jours. Une rate (1 080 mg/kg/jour) est morte, le plus probablement d'une insuffisance rénale compliquée d'une lésion de la muqueuse gastrique. Les modifications des dosages biologiques cliniques liées au médicament (augmentation de l'azote uréique sérique, de la créatinine sérique et des protéines

totales sériques et diminution du rapport albumine/globulines) ne se sont produites que pour la posologie de 1 080 mg/kg/jour. Des effets histomorphologiques ont été observés dans les reins (1 080 mg/kg/jour) et le tractus gastro-intestinal (360 et 1 080 mg/kg/jour) des rats traités.

Une étude similaire menée chez des lapins a entraîné de la diarrhée pendant la première semaine (mâles, 1 080 mg/kg/jour). Les analyses d'urine ont révélé de légères augmentations de la protéinurie, de la bilirubinurie et de l'acétonurie dans le groupe recevant la dose la plus élevée.

Aucun effet lié au médicament n'a été observé quand les lapins ont reçu 227,3 mg/kg/jour par voie rectale (suppositoires) pendant 12 jours.

Études de toxicité chronique : Des chiens (2/sexe/groupe) ont reçu des comprimés d'Asacol aux posologies orales de 40, 120 et 200 mg/kg/jour pendant un an. Les chiens du groupe témoin ont reçu des comprimés d'un placebo. Les évaluations histopathologiques et cliniques n'ont pas montré de preuves d'effets liés au médicament.

Études de tératologie : Aucun signe de tératogénicité n'a été observé quand la mésalamine a été administrée par voie orale à la posologie de 480 mg/kg/jour à des rates et des lapines gestantes.

Carcinogénèse, mutagénèse, hypofertilité : La mésalamine alimentaire n'a pas exercé d'effet carcinogène chez le rat à des posologies aussi élevées que 480 mg/kg/jour au cours d'une étude d'une durée de 2 ans, et 840 mg/kg/jour pour une autre étude d'une durée de 2 ans. De même, la mésalamine alimentaire n'a pas montré d'effet carcinogène chez la souris à une posologie de 2 000 mg/kg/jour. Ces posologies sont 15, 26 et 62,5 fois plus élevées que la posologie d'entretien maximale d'Asacol recommandée chez l'humain (comprimés à 400 mg), qui est de 1,6 g/jour (32 mg/kg/jour si l'on prend en compte une masse corporelle de 50 kg).

La mésalamine n'a pas montré d'effet mutagène sur deux systèmes de test bactériens (dosage Ames et test de *K. pneumoniae*) avec et sans activation métabolique.

Les effets de la mésalamine orale sur les indices de fertilité et de gestation ont fait l'objet de recherches chez le rat à des posologies pouvant atteindre 480 mg/kg/jour. Aucun effet sur les paramètres de la fertilité ou de la gestation n'a été signalé au cours de ces études.

Études particulières : Deux études visant à évaluer la toxicité rénale potentielle de la mésalamine sur un modèle de rat ont été signalées dans la littérature. Au cours d'une étude aiguë, les rats ont reçu une injection intraveineuse unique massive, à des niveaux posologiques compris entre 214 et 872 mg/kg. Les animaux sacrifiés 24 à 96 heures après l'injection présentaient des lésions des tubules corticaux proximaux ainsi qu'une nécrose médullaire rénale. Les premières lésions ont été réversibles en 1 semaine après l'administration. Au cours d'une seconde étude, employant des posologies plus pertinentes du point de vue clinique, les rats ont reçu jusqu'à 200 mg/kg p.o. pendant 4 semaines. Aucun effet lié au médicament n'a été observé.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. Dew MJ, Cardwell M, Kidwai NS, Evans BK, Rhodes J. 5-Aminosalicylic acid in serum and urine after administration by enema to patients with colitis. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35:323-4.
2. Dew MJ, Hughes PJ, Lee MG, Evans BK, Rhodes J. An oral preparation to release drugs in the human colon. *Br J Clin Pharmac* 1982; 14:405-8.
3. Dew MJ, Ryder REJ, Evans N, Evans BK, Rhodes J. Colonic release of 5-aminosalicylic acid from an oral preparation in active ulcerative colitis. *Br J Clin Pharmac* 1983; 16:185-7.
4. Habal FM, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 88(5 Part 2):1409.
5. Poleski M, Weintrub I, Lichter M, Blum S, Davis MB. The use of Asacol (5-aminosalicylic acid) in patients with inflammatory bowel disease. *Amer J Gastroenterol* 1986; 81:874 #118.
6. Record CO, Al Mardini H, Lindsay DC, Deighton C. Effect of polymer coating on faecal recovery of ingested 5-aminosalicylic acid in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 458S #1822.
7. Schroeder KW, Tremaine WJ. Corticosteroid dependent chronic ulcerative colitis: Favourable response to oral 5-aminosalicylic acid (Asacol). *Gastroenterology* 1985; 88(5 Part 2):1576.
8. Schroeder KW, Tremaine WJ. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) for treatment of symptomatic chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1986; 90(5 Part 2):16202.
9. Schroeder KW, Tremaine WJ. Oral 5-aminosalicylic acid therapy for mild to moderately active chronic ulcerative colitis - a double blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1986; 31:320S #1268.
10. Von Muhlendahl KE. Nephritis durch 5-Amino-salicylsaure (Nephritis due to 5-aminosalicylic acid). *Deutsche Med Wschr* 1989; 114(6):236. (Traduit de l'Allemand)
11. Ruf-Ballauf W, Hofstadter F, Krentz K. Akute interstitielle Nephritis durch 5-Aminosalicylsaure? (Acute interstitial nephritis due to 5-aminosalicylic acid?) *Internist* 1989; 30:262-264.
12. Henning HV, Meinhold J., Eisenhauer T., Scheler F., Grone HJ. Chronische interstitielle Nephritis nach Behandlung mit 5-Amino-salicylsaure (Chronic interstitial nephritis after treatment with 5-aminosalicylic acid). *Deutsche Med Wschr* 1989; 114(27):1091.

13. Caruana RJ, Griffin JW. Nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis and colonic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1980;74:525-528.
14. Mehta RP. Acute interstitial nephritis due to 5-aminosalicylic acid. *Can Med Assoc J* 1990; 143(10):1031.
15. Jeness, H., Weber, P., and Hartman, F. Letters to the Editor: 5-Amino-Salicylic Acid and Its Metabolite in Breast Milk During Lactation. *Amer J. Gastroent.* 85(3): 331 (March) 1990.
16. Corey, AE, Rose GM, and Conklin, JD. Bioavailability of Single and Multiple Doses of Enteric-coated Mesalamine and Sulphasalazine. *Journal of International Medical Research* 1990, 18(6):441-453.
17. Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada, Inc., résumé de données internes : Oncogenicity Study (24-Months) of 5-ASA in the Diet of Swiss Mice. N° de projet : 862.09.00-CD.
18. Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada, Inc., résumé de données internes : Two Year Carcinogenicity Study of 5-ASA in the Diet of Sprague-Dawley Rats. N° de projet : 862.09.00-CA.
19. Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada, Inc. résumé de données internes : Carcinogenicity Study (Two Year) of 5-ASA in the Diet of Sprague-Dawley Rats. N° de projet : 862.09.00-AH.
20. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987 Dec 24; 317(26): 1625-9.
21. Kaniwa N, Aoyagi N, Ogata H, Ejima A, Motoyama H, Yasumi H. Gastric emptying rates of drug preparations. II. Effects of size and density of enteric-coated drug preparations and food on gastric emptying rates in humans. *J Pharmacobiol-Dyn* 1988;11:571-5.
22. Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada, Inc., résumé de données internes : A Double-blind, Randomized 6 Week, Parallel-Group Design Clinical Trial in Patients with Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis to Assess the Safety and Efficacy of Asacol 4.8 g/day (800 mg Tablet) versus Asacol 2.4 g/day (400 mg Tablet). Étude 2000083.
23. Bouhanick B, Fauvel J, Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA.* 2010; 304:1898-1901.

24. Ito T, Imai T, Kikumori T, Shibata A, Horiba T, Kobayashi H, Sawaki M, Watanabe R, Nakao A, Kiuchi T. Adrenal incidentaloma: review of 197 patients and report of a drug-related false-positive urinary normetanephrine result. *Surg Today* 2006; 36:961-965.
25. Walsh N. Sulfasalazine induced falsely positive urinary catecholamines. *Rheumatology News* 2006; 5[8]:11.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Asacol® 800**

Comprimés de mésalamine à libération retardée, norme du fabricant

Ce feuillet constitue la partie III de la « monographie du produit » en trois parties publiée quand Asacol 800 (comprimés à 800 mg) a reçu une autorisation de mise sur le marché au Canada; il a été conçu spécifiquement à l'intention des consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne vous dira pas tout au sujet d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg). Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de questions au sujet du médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) est utilisé pour le traitement de la colite ulcéreuse modérément active. La colite ulcéreuse est associée à l'inflammation chronique des parois internes du côlon et du rectum.

Comment agit-il :

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) possède un enrobage externe spécial qui a été conçu pour rester intact afin de protéger le principe actif, la mésalamine (acide 5-aminosalicylique, également appelé 5-ASA), jusqu'à ce qu'il ait atteint l'iléon terminal et le côlon où le comprimé va libérer son contenu. On pense que le principe actif, la mésalamine, réduit l'inflammation à cet endroit, là où le médicament est nécessaire.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à tout autre ingrédient de sa formulation ou composant de son contenant (voir la liste des ingrédients ci-dessous);
- vous avez des antécédents de sensibilité aux salicylates, par exemple à l'acide acétylsalicylique (c'est-à-dire Aspirin®);
- vous avez de graves problèmes au foie;
- vous avez de graves problèmes aux reins;
- vous êtes atteint d'un ulcère au niveau de l'estomac ou de l'intestin;
- vous êtes atteint d'une obstruction de l'appareil urinaire;
- vous êtes incapable d'avalier le comprimé intact;
- le patient en question est un enfant âgé de moins de 2 ans.

Quel est l'ingrédient médicinal :

Chaque comprimé entérique, en forme de capsule, de couleur rouge brun, d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) contient 800 mg de mésalamine, autrement appelée acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA.

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants :

Les comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ayant pour cible le côlon sont enrobés d'une résine acrylique spéciale, l'Eudragit®-S {copolymère méthacrylique acide de Type B (USP)}, qui retarde la libération de la mésalamine jusqu'à ce que les comprimés aient atteint l'iléon terminal.

Parmi les ingrédients inactifs, on trouve du dioxyde de silice colloïdal, du phtalate de dibutyle, de l'encre noire alimentaire (hydroxyde d'ammonium, alcool butylique, laque en écailles [modifié] en SD-45, propylène glycol, oxyde de fer noir synthétique), de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune, du lactose, du stéarate de magnésium, de l'Eudragit®-L {copolymère méthacrylique acide de Type A (USP)}, de l'Eudragit®-S {copolymère méthacrylique acide de Type B (USP)}, du polyéthylène glycol, de la polyvinylpyrrolidone, du glycolate d'amidon sodique et du talc.

De quelle forme posologique s'agit-il :

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) est disponible pour administration orale sous forme de comprimés entériques, rouge brun, en forme de capsule, portant une inscription imprimée à l'encre noire « WC 800 ».

Les comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ayant pour cible le côlon sont fournis en flacons de 180 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Si vous présentez une réaction allergique à Asacol 800 (comprimés à 800 mg), arrêtez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou rendez-vous au service des urgences le plus proche. Les symptômes de la réaction allergique peuvent comprendre ce qui suit : démangeaisons, urticaire, gonflement du visage ou des mains, oppression dans la poitrine, troubles de la respiration.

Une insuffisance rénale a été signalée chez certains patients ayant pris des produits qui contenaient de la mésalamine, le principe actif d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg). Si vous avez des antécédents de troubles rénaux, vous devez en informer votre médecin avant d'utiliser Asacol 800 (comprimés à 800 mg), car cela pourrait aggraver votre état rénal. Il est possible que votre médecin ait besoin de réaliser certaines analyses pour vérifier votre fonction rénale avant de commencer le traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg), puis périodiquement pendant votre traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg).

Certains patients ayant présenté une réaction allergique à la sulfasalazine peuvent présenter une réaction similaire avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ou d'autres produits qui contiennent de la mésalamine, ou qui sont transformés en mésalamine. Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ne contient pas de sulfasalazine.

Des troubles de la fonction hépatique, incluant une insuffisance hépatique, ont été signalés chez des patients qui prenaient des médicaments semblables ou identiques à ceux contenus dans Asacol 800.

Parlez avec votre médecin de vos antécédents médicaux et posez-lui vos questions au sujet du médicament. Il est également important de visiter périodiquement votre médecin afin de surveiller votre état et de discuter de la façon dont ce plan de traitement vous convient.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Asacol 800 (comprimés à 800 mg) si :

- vous avez des problèmes au foie ou aux reins, quels qu'ils soient;
- vous avez une sténose pylorique (un rétrécissement de la sortie de l'estomac qui fait que le contenu de l'estomac y reste plus longtemps). La sténose pylorique peut empêcher les comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) d'atteindre le côlon aussi rapidement qu'ils le feraient normalement;
- vous êtes enceinte, vous devenez enceinte ou vous allaitez. De faibles quantités d'acide 5-aminosalicylique et de son métabolite ont été retrouvées dans le lait maternel. Le phtalate de dibutyle (DBP), un ingrédient inactif de l'enrobage entérosoluble d'Asacol 800 (comprimé à 800 mg), et son principal métabolite, le phtalate de monobutyle (MBP), sont aussi excrétés dans le lait maternel humain. Vous devez faire preuve de prudence lorsque vous prenez Asacol 800 (comprimé à 800 mg) pendant que vous allaitez. Discutez-en avec votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il n'y a pas eu d'études spécifiques relatives aux interactions médicamenteuses menées avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg). De plus, aucune interaction avec les produits à base d'herbes médicinales ou analyses de laboratoire n'a été établie. Si vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre, dont des suppléments à base d'herbes médicinales, ou si vous devez subir des analyses de laboratoire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) peut être pris avec ou sans nourriture.

UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Pour le traitement de la colite ulcéreuse modérément active : La posologie quotidienne usuelle pour un adulte est de 6 comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg), par voie orale en doses fractionnées. Asacol 800 (comprimés à 800 mg) peut être pris avec ou sans nourriture.

La colite ulcéreuse disparaît rarement complètement. Une interruption brusque du médicament n'est pas recommandée, car elle peut déclencher une réapparition des symptômes. Il est important de respecter précisément les instructions relatives à la posologie données par votre médecin afin de réduire les risques de réapparition des symptômes.

Quand vous prenez Asacol 800 (comprimés à 800 mg), vous devez :

1. Avaler le comprimé en entier. Prenez soin de ne pas croquer ou mâcher le comprimé, car cela pourrait briser l'enrobage externe spécial.
2. Prendre Asacol 800 (comprimés à 800 mg) uniquement selon la prescription. Ne modifiez pas le nombre des comprimés ou la fréquence de leur ingestion sans consulter votre médecin au préalable.
3. Des comprimés qui apparaissent intacts ou partiellement intacts peuvent être observés de manière peu fréquente dans les selles. Si ce phénomène se produit de façon répétée, consultez votre médecin.

Si vous avez des questions au sujet de votre médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose de ce médicament, celle-ci doit être administrée dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et revenez à la posologie régulière. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) est généralement bien toléré; néanmoins, son utilisation peut donner lieu à l'apparition d'effets secondaires.

Les effets secondaires les plus couramment signalés ont été les nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales et les céphalées. D'autres effets indésirables couramment signalés ont été l'aggravation des symptômes de colite ulcéreuse, des anomalies dans les résultats des épreuves de la fonction hépatique et des éruptions cutanées.

Informez votre médecin si vous ressentez n'importe lequel des symptômes suivants lors de la prise d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) : aggravation des symptômes de votre colite ulcéreuse, fièvre, éruptions cutanées, douleurs thoraciques ou gastriques, ou difficultés respiratoires.

EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent (plus de 1 sur 100)			
Aggravation des symptômes de votre colite ulcéreuse		✓	
Rare (moins de 1 sur 1 000)			
Fièvre		✓	
Symptômes de réaction allergique pouvant comprendre : démangeaisons, éruptions cutanées, gonflement du visage ou des mains, oppression dans la poitrine, troubles de la respiration.			✓
Troubles aux reins, notamment les symptômes suivants : changements de la quantité d'urine évacuée, urine brouillée ou couleur de thé, sang dans l'urine, gain de poids (en raison d'une rétention d'eau), confusion, enflure des yeux, des mains, des jambes ou des pieds. Autres symptômes moins spécifiques : somnolence, fatigue, nausées, vomissements, éruptions cutanées, démangeaisons persistantes et douleur au dos		✓	

EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE		
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament
Troubles au foie, notamment les symptômes suivants : douleur ou distension abdominale grave, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, et ballonnements, accompagnés d'un jaunissement de la peau et des yeux		✓

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets indésirables. Pour tout autre effet indésirable ou problème de santé survenu pendant votre traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg), prenez contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) doit être conservé à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

Il est possible d'obtenir davantage de renseignements en consultant le site Web : www.allergan.ca

Ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, sont disponibles en prenant contact avec le commanditaire, Allergan Inc. au 1-800-668-6424.

ASACOL^{MD} est une marque déposée de Medeva Pharma Suisse AG, utilisée sous licence par Allergan Inc.

Dernière révision : 22 mars 2018