

# MONOGRAPHIE DU PRODUIT

**PrASACOL<sup>®</sup>**

Comprimés entérosolubles d'acide 5-aminosalicylique, 400 mg, 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](http://www.allergan.ca)

Date de rédaction :  
28 mars 2018

No de contrôle : 214060

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE .....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE CONSERVATION.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	14
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	15
ESSAIS CLINIQUES .....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	16
TOXICOLOGIE .....	17
RÉFÉRENCES .....	19
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>21</b>

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrAsacol®

Comprimés entérosolubles d'acide 5-aminosalicylique, 400 mg, 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
Voie orale	Comprimé entérosoluble 400 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 est indiqué pour :

- le traitement de la colite ulcéreuse légère à modérée;
- le maintien de la rémission de la colite ulcéreuse légère à modérée. Asacol à la posologie testée de 1,6 g/jour peut ne pas être efficace pour le maintien de la rémission lorsque la maladie sous-jacente est grave.

Un arrêt brusque du traitement peut entraîner une rechute.

#### **Pédiatrie :**

L'efficacité et l'innocuité du traitement par Asacol n'ont pas été étudiées chez les enfants.

#### CONTRE-INDICATIONS

Asacol est contre-indiqué chez :

- les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa formulation ou tout autre composant du contenant. Pour obtenir la liste complète de ces ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION 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 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 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 minimales, la néphrite interstitielle aiguë et chronique et l'insuffisance rénale, a été signalée chez des patients prenant Asacol, ainsi que chez des patients prenant d'autres produits de mésalamine. Asacol 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 avec des comprimés d'Asacol et périodiquement durant le traitement par Asacol. Pour les patients présentant une altération légère ou modérée de la fonction rénale, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### Générales

Asacol 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.

### Gastro-intestinales

L'exacerbation des symptômes de la colite, que l'on croyait avoir été causée par la mésalamine ou la sulfasalazine, a été signalée chez 3 % des patients dans des essais cliniques contrôlés. Cette vive réaction, caractérisée par des crampes, des douleurs abdominales, des diarrhées sanglantes et occasionnellement par de la fièvre, des céphalées, des malaises, un prurit, des éruptions cutanées et des conjonctivites, a été signalée après l'utilisation initiale de comprimés d'Asacol ainsi que d'autres produits de mésalamine. 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 des comprimés d'Asacol 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 (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 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 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 les comprimés d'Asacol ou d'autres composés qui contiennent de la mésalamine ou qui sont transformés en mésalamine. Asacol ne contient pas de fraction de sulfasalazine, par conséquent les effets indésirables liés à la sulfasalazine sont évités. Des essais cliniques ouverts ont démontré que de nombreux patients présentant des antécédents d'intolérance à la sulfasalazine tolèrent les comprimés d'Asacol.

### **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 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 uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent clairement 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, puis périodiquement durant le traitement.

## **Populations spéciales**

**Femmes enceintes :** Asacol 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. Lors d'études menées chez l'animal à des doses plus de 95 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 :** Il a été observé que de petites quantités de 5-ASA et des concentrations plus élevées d'acétyl-5-ASA ont été retrouvées dans le lait maternel. Bien que la signification clinique de cette observation n'ait pas été déterminée, c'est avec prudence que l'on administrera des comprimés d'Asacol à une mère qui allaite.

Le phtalate de dibutyle (DBP), un ingrédient inactif de l'enrobage entérosoluble des comprimés d'Asacol, 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.

## **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, puis périodiquement durant le traitement par Asacol.

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.*

Dans 2 études cliniques de courte durée (6 semaines) menées en double insu et contrôlées par placebo sur 245 patients, dont 155 ont été randomisés pour recevoir les comprimés d'Asacol, 5 (3,2 %) des patients traités par Asacol ont dû interrompre le traitement par Asacol en raison d'effets indésirables contre 2 (2,2 %) des patients du groupe placebo. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt de l'administration des comprimés d'Asacol incluent (chaque série de réactions chez un patient) : crises de diarrhées et de colite; étourdissements, nausées, douleurs articulaires et céphalées; éruptions cutanées, léthargies et constipation; sécheresse de la bouche, malaise, gêne au bas du dos, désorientation légère, indigestion légère et crampes; céphalées, nausées, malaises, douleurs, vomissements, crampes musculaires, lourdeur de la tête, oreilles bouchées et fièvre.

Les effets indésirables s'étant produits avec une fréquence supérieure à 2 % au cours de ces essais cliniques figurent dans la liste ci-dessous. Dans l'ensemble, l'incidence des effets indésirables survenus avec les comprimés d'Asacol a été semblable à celle observée dans le groupe placebo.

Céphalées, douleurs abdominales, éructations, douleurs, nausées, pharyngites, étourdissements, asthénie, diarrhées, douleurs dorsales, fièvre, éruptions cutanées, dyspepsies, rhinites, arthralgies, vomissements, constipation, hypertension, flatulences, syndrome grippal, frissons, exacerbation de colite, douleurs thoraciques, œdèmes périphériques, myalgies, prurits, sudation, dysménorrhées.

Parmi ces effets indésirables, seules les éruptions cutanées ont montré une fréquence constamment plus élevée avec les posologies croissantes d'Asacol au cours de ces études.

Les effets indésirables suivants se sont manifestés chez 2 % des patients au cours des études contrôlées : malaises, arthrites, insomnies, toux accrue, acné et conjonctivite.

Lors d'un essai de soutien d'une durée de 6 mois, contrôlé par placebo, portant sur 264 patients dont 177 ont été randomisés à des comprimés d'Asacol, 6 (3,4 %) des patients ayant reçu Asacol ont interrompu le traitement par Asacol en raison d'effets indésirables, par rapport à 4 (4,6 %) des patients du groupe placebo. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt de l'administration des comprimés d'Asacol incluent (chaque série de réactions chez un patient) : anxiété; céphalées; prurits, baisse de la libido; arthrite rhumatoïde; stomatites et asthénie.

Au cours de l'essai de soutien d'une durée de 6 mois, contrôlé par placebo, l'incidence des effets indésirables observés avec les comprimés d'Asacol a été semblable à celle qui a été observée dans le groupe placebo. Les effets indésirables survenant dans le groupe Asacol 1,6 g/jour avec une fréquence de 2 % ou plus, figurent dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1**  
**Fréquence (%) des effets indésirables rapportés**  
**au cours de l'étude à long terme (6 mois), menée en double insu et contrôlée par placebo**

Événement	Placebo (n = 87)	Asacol 0,8 g/jour (n = 90)	Asacol 1,6 g/jour (n = 87)
Céphalées	49	52	47
Rhinites	36	43	40
Diarrhées	49	30	40
Douleurs abdominales	44	30	33
Flatulences	30	21	28
Douleurs	11	19	23
Pharyngites	15	22	21
Asthénie	16	10	20
Nausées	15	19	17
Fièvre	13	12	14
Constipation	13	4	13
Douleurs dorsales	11	21	10
Syndrome grippal	20	14	10
Crises de colite	8	8	10
Saignements gastro-intestinaux	8	8	10
Selles anormales	8	7	10
Infections	3	7	9
Étourdissements	7	8	8
Douleurs thoraciques	6	8	8
Arthralgies	9	7	8
Myalgies	5	7	8
Toux accrue	16	12	7
Sinusites	6	7	7
Ténesme	5	6	7
Affection rectale	2	1	7
Vomissements	7	6	6
Nervosité	2	6	6
Dyspepsie	9	9	5
Insomnies	5	4	5
Hypertonie	3	4	5
Gastro-entérites	1	2	5
Malaises	3	1	5
Dysménorrhées	2	1	5
Paresthésies	5	0	5
Prurits	7	2	3
Affection articulaire	0	2	3
Mictions plus fréquentes	0	2	3
Anomalies de la vision	0	1	3
Hématuries	1	0	3
Affection pulmonaire	0	0	3
Saignements rectaux	5	4	2
Anxiété	2	3	2
Bronchite	2	3	2
Distension abdominale	0	3	2

Arthrites	2	1	2
Dysuries	1	1	2
Mycoses vaginales	1	1	2
Amblyopies	0	1	2
Sécheresse de la bouche	0	1	2
Épistaxis	0	1	2
Troubles lacrymaux	0	1	2
Troubles prostatiques	0	1	2
Somnolence	3	0	2
Urticaire	1	0	2
Asthme	0	0	2
Cystites	0	0	2
Surdité	0	0	2
Vaginites	0	0	2

En outre, les effets indésirables suivants ont été observés chez 1 % des patients ayant reçu Asacol 1,6 g/jour au cours de l'étude de soutien : migraines, affections de l'oreille, éruptions cutanées, vasodilatations, réactions allergiques, dyspnées, frissons, pneumonies, anomalies urinaires, œdèmes périphériques, palpitations, anorexie, dépression, infections de l'appareil urinaire, crampes dans les jambes, alopecie et transpiration.

Dans des études non contrôlées, les effets indésirables suivants se sont manifestés avec une fréquence de 5 % ou plus et cette fréquence semble augmenter avec une posologie croissante : asthénie, syndrome grippal, douleurs dorsales, arthralgies et rhinites.

**Résultats hématologiques et biologiques anormaux :** 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.

#### **Effets indésirables du médicament observés après la mise en marché**

Outre les effets indésirables susmentionnés, les effets indésirables suivants ont également 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. Comme parmi ces événements, nombreux sont ceux qui 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, il n'a pas été possible d'établir une relation claire entre les effets observés et l'administration d'Asacol; certains effets, y compris l'anorexie, les douleurs articulaires, le pyoderma gangrenosum, les ulcères buccaux et l'anémie, font parfois partie du tableau clinique des colites ulcéreuses.

**Organisme entier :** Cervicalgie, distension abdominale, œdème facial, œdème, syndrome de type lupus, fièvre d'origine thérapeutique (rare).

**Cardiovasculaires :** Péricardite (rare), myocardite (rare), vasodilatation, migraines.

**Digestifs :** Anorexie, pancréatites, gastro-entérites, gastrites, augmentation de l'appétit, sécheresse de la bouche, ulcères buccaux, perforations d'ulcères gastroduodénaux (rare), diarrhées sanglantes, ténésme.

**Hématologiques :** Agranulocytose (rare), anémie aplastique (rare), thrombocytopénie, éosinophilie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie.

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

**Musculo-squelettiques :** Goutte.

**Nerveux :** Anxiété, dépression, somnolence, labilité émotionnelle, hyperesthésies, vertiges, nervosité, confusion, paresthésies, tremblements, neuropathies périphériques (rare), syndrome de Guillain-Barré (rare) et myélites transverses (rare).

**Respiratoires/pulmonaires :** Sinusites, pneumonies éosinophiles, pneumopathies interstitielles, exacerbation de l'asthme, pleurésies.

**Cutanés :** Alopécie, psoriasis (rare), pyoderma gangrenosum (rare), sécheresse de la peau, érythème noueux, urticaire.

**Sensations spéciales :** Douleurs auriculaires, douleurs oculaires, perversions du goût, vue brouillée, tintements.

**Urogénitaux :** Néphrites interstitielles (rares), néphropathies à lésions glomérulaires minimales (rares), insuffisance rénale (rare) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), dysuries, mictions impérieuses, hématuries, épидidymites, ménorragies.

**Hépatiques :** Hépatites (rares), cholécystites. Des élévations asymptomatiques des épreuves 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 lors de l'interruption du traitement par Asacol. Quand une élévation quelconque d'une enzyme hépatique est rapportée, il convient de garder à l'esprit que des complications hépatiques sont fréquemment associées à une maladie intestinale inflammatoire.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse connue. Les effets de l'administration simultanée de comprimés d'Asacol avec de la cimétidine, avec un antiacide contenant de la diméthicone activée et de l'hydroxyde d'aluminium, ou avec un antiacide accompagnant un repas riche en matières grasses, ont été abordés au cours d'une étude clinique. Aucun effet significatif *in vivo* n'a été observé quant à la libération de la mésalamine ou l'étendue de l'absorption du médicament à partir des comprimés d'Asacol, pour aucun de ces trois traitements. Il a été signalé que l'administration simultanée de famotidine, un puissant antagoniste H<sub>2</sub>, et de comprimés d'Asacol, n'avait pas d'influence sur l'absorption et l'excrétion urinaire de la mésalamine.

Les comprimés d'Asacol ne doivent pas être administrés avec des préparations qui font diminuer le pH des selles, par exemple le lactulose.

Les interactions semblables à celles observées avec l'acide acétylsalicylique ne peuvent être écartées.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a pu être 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<sup>1,14,33</sup>.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les patients atteints de colites ulcéreuses doivent être conscients du fait que la colite ulcéreuse disparaît rarement complètement. 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.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

**Pour le traitement des colites ulcéreuses légèrement ou modérément actives :** La posologie quotidienne habituelle pour un adulte est de 2 à 8 comprimés d'Asacol 400 mg, à prendre par voie orale et en doses fractionnées. Pour les cas plus graves, la dose peut être augmentée à 12 comprimés par jour.

**Pour le maintien de la rémission des colites ulcéreuses :** La posologie recommandée chez les adultes est de 4 comprimés à prendre par voie orale et en doses fractionnées. La durée du traitement au cours d'un essai clinique bien contrôlé a été de 6 mois.

L'interruption brusque du traitement n'est pas recommandée.

La colite ulcéreuse disparaît rarement complètement. Il est donc 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.

### **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 les comprimés d'Asacol 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. Il arrive que des comprimés intacts ou partiellement intacts soient observés dans les selles. Si ce phénomène se produit de façon répétée, les patients doivent consulter leur médecin.

## **SURDOSAGE**

Il n'existe pas de rapports documentés de toxicité humaine grave par suite d'un surdosage de mésalamine. Sur la base du profil d'effets indésirables, les symptômes susceptibles d'être observés par suite d'un surdosage aigu sont de type céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées. 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. Dans le cadre du traitement d'un surdosage aigu, le charbon activé et/ou un lavage gastrique peuvent être indiqués s'ils peuvent être mis en œuvre dans les soixante minutes qui suivent l'ingestion.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le principe actif d'Asacol, la mésalamine (acide 5-aminosalicylique, également appelé 5-ASA), est le principal composant actif de la sulfasalazine employée dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. 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.

Les comprimés d'Asacol disposent d'un enrobage spécial constitué d'une résine acrylique qui empêche 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. Après sa libération dans le côlon, la mésalamine est absorbée de façon minimale et les concentrations plasmatiques sont semblables à celles obtenues lors de l'administration rectale de mésalamine. 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.

## **STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE CONSERVATION**

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés d'Asacol pour administration orale sont de couleur rouge brun, en forme de capsules, à enrobage entérosoluble, et portent l'inscription « 0752 DR » imprimée à l'encre noire.

Chaque comprimé d'Asacol de couleur rouge brun à enrobage entérosoluble et en forme de capsule contient 400 mg de mésalamine. Les comprimés d'Asacol ayant pour cible le côlon sont enrobés d'une résine acrylique spéciale, l'Eudragit®-S (un 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.

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : phtalate de dibutyle, encre noire alimentaire (hydroxyde d'ammonium, alcool butylique, laque en écailles [modifiée] en SD-45, oxyde de fer noir synthétique et propane-1,2-diol), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose, stéarate de magnésium, Eudragit®-S {copolymère de type B de l'acide méthacrylique (USP)}, polyéthylène-glycol, polyvinylpyrrolidone, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de silice colloïdal et talc.

Les comprimés d'Asacol, dont la cible est le côlon, sont fournis en flacons contenant chacun 180 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

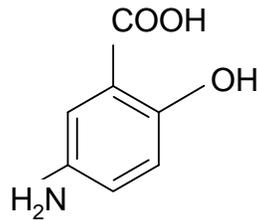
#### Substance pharmaceutique

INN : mésalazine

USAN : mésalamine

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

#### Formule développée :



**Formule moléculaire :** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>

**Masse moléculaire :** 153,1

**Description :** 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<sub>a</sub> : pK<sub>1</sub> = 2,74, pK<sub>2</sub> = 5,80

### ESSAIS CLINIQUES

#### **Colites ulcéreuses actives légères à modérées :**

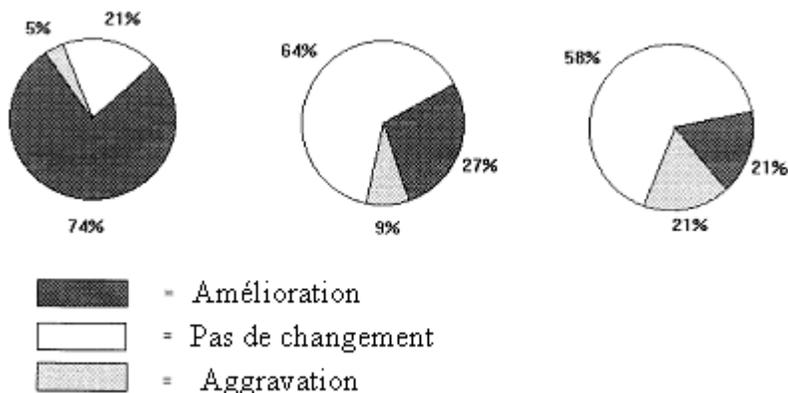
Il a été démontré (voir tableau ci-dessous) lors d'un essai clinique en double insu, randomisé et contrôlé par placebo, que Asacol (4,8 g/jour de mésalamine en doses fractionnées) se révélait vraiment efficace pour obtenir la rémission chez les patients atteints de colites ulcéreuses.

## RÉSULTATS GÉNÉRAUX DE L'ÉVALUATION GLOBALE DES MÉDECINS

Asacol, posologie élevée  
(38 patients)

Asacol, posologie faible  
(11 patients)

Placebo  
(38 patients)



### Maintien de la rémission des colites ulcéreuses :

Une étude randomisée, multicentrique, en double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 6 mois, a concerné 264 patients traités par 0,8 g/jour (n = 90), 1,6 g/jour (n = 87) d'Asacol ou par placebo (n = 87). La proportion de patients traités par 0,8 g/jour qui ont présenté un maintien de la rémission endoscopique n'a pas été statistiquement significative par rapport au placebo. Dans l'analyse ITT des patients traités avec 1,6 g/jour d'Asacol, Asacol a permis le maintien de la rémission endoscopique des colites ulcéreuses chez 61 des 87 (70,1 %) patients par rapport à 42 des 87 (48,3 %) patients recevant le placebo ( $p = 0,005$ ).

Une analyse d'efficacité portant sur 4 essais de maintien regroupés a comparé Asacol (0,8 à 2,8 g/jour) avec la sulfasalazine (2 à 4 g/jour). Le traitement a été couronné de succès chez 58 des 98 (59 %) patients pour Asacol et 70 des 102 (69 %) patients pour la sulfasalazine, une différence non significative.

Des essais cliniques supplémentaires, menés en double insu, d'une durée de 16, 24 et 52 semaines, ont démontré qu'Asacol à des posologies variant de 0,8 à 4,4 g/jour était aussi efficace que la sulfasalazine pour le maintien de la rémission. Il est particulièrement remarquable que la plupart des patients qui présentent une intolérance ou une allergie à la sulfasalazine peuvent être efficacement maintenus en rémission avec Asacol, comme l'ont démontré les essais cliniques ouverts. De plus, la stérilité masculine causée par le traitement par la sulfasalazine s'est avérée réversible lors du traitement par Asacol.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

**Pharmacocinétique :** La libération de la mésalamine à partir d'Asacol est retardée jusqu'à ce que ce dernier atteigne l'iléon terminal comme l'indiquent les  $t_{max}$  d'environ 7 heures pour la

mésalamine et son métabolite, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique. Les  $t_{1/2_{elm}}$  étaient d'environ 3 heures pour la mésalamine et de 10 heures pour l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique.

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 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. Après sa libération dans le côlon, la mésalamine n'a été absorbée que de façon minimale 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-aminosalicylique.

Les niveaux sériques et l'excrétion urinaire de la mésalamine et de l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique de sujets en bonne santé et de patients auxquels on avait administré des doses uniques ou multiples, équimolaires, d'Asacol et de sulfasalazine ont été comparés. Il n'a été observé aucune tendance à une plus grande concentration sérique de mésalamine ou de métabolite à la suite de l'administration d'Asacol. En se basant sur les doses récupérées dans les urines, le degré d'absorption de la mésalamine provenant des comprimés d'Asacol n'a pas été supérieur à celui de la sulfasalazine. Globalement, aucune différence significative n'a été observée quant au degré d'absorption de la mésalamine après administration de doses équimolaires d'Asacol et de sulfasalazine.

Lors d'une autre étude, une réponse liée à la dose a été observée dans les concentrations sériques de mésalamine et de métabolite lorsque les posologies d'Asacol étaient de 1,2 et 2,4 g/jour. D'autres études ont porté sur l'administration d'Asacol à des posologies supérieures ou inférieures à 1,2 et 2,4 g/jour; les concentrations sériques de mésalamine et d'acide N-acétyl-5-aminosalicylique différaient de celles obtenues pour les posologies de 1,2 et 2,4 g/jour et il a été observé, comme on pourrait s'y attendre, une relation dose-réponse linéaire. Les effets de l'administration simultanée d'Asacol avec la cimétidine, un antiacide contenant de la diméthicone active et de l'hydroxyde d'aluminium, ou un antiacide accompagné d'un repas riche en matières grasses, ont été étudiés lors d'une autre étude. Aucun effet significatif *in vivo* n'a été observé quant à la libération de la mésalamine ou le degré d'absorption médicamenteuse des comprimés d'Asacol au cours de chacun de ces trois traitements.

## 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.

**Étude 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 1 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 à 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 spéciales :** 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 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.

## RÉFÉRENCES

1. Bouhanick B, Fauvel J, Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA* 2010; 304:1898-1901.
2. Cann PA, Holdsworth CD. Reversal of male infertility on changing treatment from sulfasalazine to 5-aminosalicylic acid. *Lancet* 1984;1(8386):1119.
3. Cleur KA, Dew MJ. Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 1982;285:1355.
4. Dew MJ, Cardwell M, Kidwai NS, *et al.* 5-Aminosalicylic acid in serum and urine after administration by enema to patients with colitis. *J Pharm Pharmacol* 1983;35:323-4.
5. Dew MJ, Ebden P, Kidwai NS, *et al.* Comparison of the absorption and metabolism of sulphasalazine and acrylic-coated 5-aminosalicylic acid in normal subjects and patients with colitis. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:474-6.
6. Dew MJ, Harries AD, Evans N, *et al.* Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-aminosalicylic acid in high doses by mouth. *Br Med J* 1983;287:23-4.
7. Dew MJ, Harries AD, Evans BK, *et al.* Treatment of ulcerative colitis with oral 5-aminosalicylic acid in patients unable to take sulphasalazine. *Lancet* 1983;2(8353):801.
8. Dew MJ, Hughes P, Harries AD, *et al.* Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 1982;285:1012.
9. Dew MJ, Hughes PJ, Lee MG, *et al.* An oral preparation to release drugs in the human colon. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:405-8.
10. Dew MJ, Ryder REJ, Evans N, *et al.* Colonic release of 5-aminosalicylic acid from an oral preparation in active ulcerative colitis. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:185-7.
11. Donald IP, Wilkinson SP. The value of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease for patients intolerant or allergic to sulphasalazine. *Postgrad Med J* 1985;61(722):1047-8.
12. Habal FM, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;88(5 Part 2):1409.
13. Hawkey CJ, Langman MJS, Dew MJ. Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 1982;285:1656.
14. 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.

15. Poleski M, Weintrub I, Lichter M, *et al.* The use of Asacol (5-aminosalicylic acid) in patients with inflammatory bowel disease. *Amer J Gastroenterol* 1986;81:874 #118.
16. Record CO, Al Mardini H, Lindsay DC, *et al.* Effect of polymer coating on faecal recovery of ingested 5-aminosalicylic acid in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1986;31:458S #1822.
17. Riley S, Mani V, Mandal B, Turnberg L. Sulphasalazine associated seminal abnormalities: Results of Asacol (delayed release 5-aminosalicylic acid) substitution. *Dig Dis Sci* 1986;31:319S #1267.
18. Schroeder KW, Tremaine WJ. Corticosteroid dependent chronic ulcerative colitis: Favourable response to oral 5-aminosalicylic acid (Asacol). *Gastroenterology* 1985;88(5 Part 2):1576.
19. Schroeder KW, Tremaine WJ. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) for treatment of symptomatic chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1986; 90(5 Part 2):16202.
20. 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.
21. Shaffer JL, Kershaw A, Berrisford MH. Sulphasalazine-induced infertility reversed on transfer to 5-aminosalicylic acid. *Lancet* 1984;1(8388):1240.
22. Tremaine WJ, Schroeder KW. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) tolerance versus oral sulfasalazine tolerance in patients with chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1986;90(5 Part 2):1670.
23. Wiltink EHH, Mulder CJJ, Stolk LML, *et al.* Absorption of mesalazine-containing preparations and the influence of famotidine on the absorption. Abstracts, Digestive Disease Week and 90th Ann Meet Amer Gastroenterol Assoc, Washington, DC, May 13-19, 1989, *Gastroenterol* 96(5, Part 2): A548 (May) 1989.
24.
  - a) Von Muhlendahl KE. Nephritis durch 5-Amino-salicylsaure (Nephritis due to 5-aminosalicylic acid). *Deutsche Med Wschr* 1989;114(6):236. (Translated from German)
  - b) Ruf-Ballauf W, Hofstadter F, Krentz K. Akute interstitielle Nephritis durch 5-Amino-salicylsaure? (Acute interstitial nephritis due to 5-aminosalicylic acid?) *Internist* 1989;30:262-264.
  - c) Henning HV, Meinhold J, Eisenhauer T, *et al.* 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.
  - d) Caruana RJ, Griffin JW. Nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis and colonic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1980;74:525-8.

- e) Mehta RP. Acute interstitial nephritis due to 5-aminosalicylic acid. *Can Med Assoc J* 1990;143(10):1031.
25. Jeness H, Weber P, Hartman F. Letters to the Editor: 5-Amino-Salicylic Acid and its metabolite in breast milk during lactation. *Amer J Gastroent* 1990;85(3):331.
26. Corey AE, Rose GM, Conklin JD. Bioavailability of single and multiple doses of enteric-coated mesalamine and sulphasalazine. *Journal of International Medical Research* 1990;18(6):441-53.
27. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, *et al.* Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94:1383-9.
28. Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada, Inc., données internes : A Multi-Centre, Double-Blind, Randomized Study to Compare the Efficacy of Asacol Versus Placebo on the Induction of Remission in Patients with Mildly to Moderately Active Chronic Ulcerative Colitis.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. The Mesalamine Study Group. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:204-211.
33. Walsh N. Sulfasalazine induced falsely positive urinary catecholamines. *Rheumatology News* 2006; 5[8]:11.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Asacol®

**Comprimés entérosolubles d'acide 5-aminosalicylique, 400 mg, norme du fabricant**

Ce feuillet constitue la partie III de la « monographie du produit » en trois parties publiée quand Asacol 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. 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 est utilisé pour le traitement de la colite ulcéreuse légère à modérée et le maintien de la rémission de la colite ulcéreuse légère à modérée.

##### Comment agit-il :

La colite ulcéreuse est associée à l'inflammation chronique des parois internes du côlon et du rectum. Asacol réduit l'inflammation directement en son siège.

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

Asacol ne convient pas à tous les patients. Il 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'avaler le comprimé intact;
- le patient en question est un enfant âgé de moins de 2 ans.

##### Quel est l'ingrédient médicamenteux :

Acide 5-aminosalicylique (5-ASA)

##### Quels sont les ingrédients non médicamenteux importants :

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : phtalate de dibutyle, encre noire alimentaire (hydroxyde d'ammonium, alcool butylique, laque en écailles [modifiée] en SD-45, oxyde de fer noir synthétique et propane-1,2-diol), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose, stéarate de

magnésium, Eudragit®-S {copolymère de type B de l'acide méthacrylique (USP)}, polyéthylène-glycol, polyvinylpyrrolidone, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de silice colloïdal et talc.

##### De quelle forme posologique s'agit-il :

Les comprimés d'Asacol à 400 mg pour administration orale sont de couleur rouge brun, en forme de capsules, à enrobage entérosoluble, et portent l'inscription « 0752 DR » imprimée à l'encre noire.

Les comprimés d'Asacol (comprimés à 400 mg) sont fournis en flacons contenant chacun 180 comprimés.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Certains patients ayant présenté une réaction allergique à la sulfasalazine peuvent présenter une réaction similaire avec Asacol ou d'autres produits qui contiennent du 5-ASA ou qui sont transformés en 5-ASA. Asacol 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.

##### **Mises en garde et précautions importantes**

**Si vous présentez une réaction allergique à Asacol, 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. Si vous avez des antécédents de troubles rénaux, vous devez en informer votre médecin avant d'utiliser Asacol, 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, puis périodiquement pendant votre traitement par Asacol.**

**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 si :**

- vous avez des problèmes au foie ou aux reins, quels qu'ils soient;
- 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 des comprimés d'Asacol, 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 pendant que vous allaitez. Discutez-en avec votre médecin;
- 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 d'atteindre le côlon aussi rapidement qu'ils le feraient normalement.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

S'il est administré avec d'autres traitements médicamenteux, les effets d'Asacol ou les effets des autres traitements peuvent être modifiés. Veuillez vérifier avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre d'autres traitements médicamenteux avec Asacol.

Les comprimés d'Asacol ne doivent pas être pris avec d'autres médicaments susceptibles de modifier le degré d'acidité des selles, comme le lactulose.

Asacol peut être pris avec ou sans nourriture.

**UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT**

La colite ulcéreuse disparaît rarement complètement. Il est important de respecter attentivement les instructions relatives à la posologie données par votre médecin afin de réduire les risques de réapparition des symptômes.

Ne jamais interrompre brutalement la prise de ce traitement médicamenteux.

**Dose habituelle :**

**Traitement :** La posologie quotidienne habituelle pour un adulte est de 2 à 8 comprimés d'Asacol, par voie orale, en doses fractionnées. Pour les cas plus graves, la posologie peut

être augmentée à 12 comprimés d'Asacol par jour.

**Maintien de la rémission :** La posologie quotidienne recommandée pour un adulte est de 4 comprimés d'Asacol, par voie orale, en doses fractionnées.

**Quand vous prenez Asacol, 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 les comprimés d'Asacol uniquement selon la prescription. Ne modifiez pas le nombre des comprimés ni 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 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 les éruptions cutanées.

Informez votre médecin si vous ressentez n'importe lequel des symptômes suivants lors de la prise d'Asacol : 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	
<b>Fréquent (plus de 1 sur 100)</b>			
Aggravation des symptômes de votre colite ulcéreuse		✓	
<b>Rare (moins de 1 sur 1 000)</b>			
Fièvre		✓	
Symptômes de réaction allergique pouvant comprendre : démangeaisons, éruptions cutanées, gonflement du visage ou des mains, oppression dans la poitrine, troubles respiratoires.			✓
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		✓	
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		✓	

survenant pendant votre traitement par Asacol, prenez contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER  
LE MÉDICAMENT**

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

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUÇONNÉS**

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](http://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<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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](http://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<sup>MD</sup> est une marque déposée de Medeva Pharma Suisse AG, utilisée sous licence par Allergan Inc.

Dernière révision : 28 mars 2018

*Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets indésirables. Pour tout autre effet indésirable ou problème de santé*