

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **SALOFALK<sup>MD</sup>**

mésalamine

Suppositoires à 500 mg et 1000mg, rectale

Anti-inflammatoire du tractus gastro-intestinal inférieur

(code ATC : A07EC02)

Aptalis Pharma Canada ULC  
85, boul. Enterprise, bureau 500  
Markham (Ontario)  
L6G 0B5

Date d'autorisation initiale :  
8 mai 1989

Date de révision :  
24 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 252275

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale	2020-04
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale	2021-02
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2021-11
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané	2021-11

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose omise .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>5</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes .....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	8
7.1.3 Enfants .....	8
7.1.4 Personnes âgées .....	8
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	10

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>11</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	11
9.4	Interactions médicament-médicament.....	11
9.5	Interactions médicament-aliment.....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	12
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	12
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>12</b>
10.1	Mode d'action .....	12
10.2	Pharmacodynamie.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	13
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>14</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>14</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>15</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>16</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	16
	Colite ulcéreuse .....	16
	Résultats de l'étude .....	16
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>17</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>20</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

SALOFALK<sup>MD</sup> (suppositoire de mésalamine) est indiqué pour :

- le traitement de la rectite ulcéreuse
- comme traitement d'appoint de la colite ulcéreuse distale plus étendue

#### **1.1 Enfants**

L'information concernant l'innocuité et l'efficacité de SALOFALK chez les enfants est limitée. Par conséquent, ce médicament ne doit être utilisé chez les enfants que dans les cas où un bénéfice net est attendu. SALOFALK ne doit pas être administré à des enfants de moins de 2 ans.

#### **1.2 Personnes âgées**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

SALOFALK est contre-indiqué dans les cas suivants :

- patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (DFG<30mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et / ou une insuffisance hépatique sévère. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS**.
- patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodéal connu.
- patients présentant une obstruction des voies urinaires.
- patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux salicylates, notamment à l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin<sup>MD</sup>), peuvent aussi présenter une hypersensibilité à ce médicament.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

- Le patient s'administre lui-même les suppositoires rectaux SALOFALK à 500 mg 2 ou 3 fois par jour et les suppositoires rectaux SALOFALK à 1000 mg, 1 fois par jour au coucher. La posologie habituelle chez l'adulte est de 1,0 à 1,5 g par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une réponse significative ou d'une rémission. Il est préférable de diminuer la dose de façon graduelle. L'arrêt soudain du médicament n'est pas recommandé. Une rétention prolongée des suppositoires donne de meilleurs résultats.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Voir **1.1 Enfants**.

#### 4.4 Administration

Le patient s'administre lui-même les suppositoires SALOFALK, à raison de 1 suppositoire à 500 mg 2 ou 3 fois par jour ou de 1 suppositoire à 1000 mg 1 fois par jour au coucher. La rétention du suppositoire doit être d'au moins 1 à 3 heures pour que l'effet bénéfique soit maximal. Bien que l'effet des suppositoires puisse se manifester après de 3 à 21 jours, la durée habituelle du traitement est de 3 à 6 semaines selon les symptômes et les résultats sigmoïdoscopiques.

Directives pour le patient

- I. Détacher un suppositoire de la plaquette alvéolée.
- II. Tenir le suppositoire en position verticale et enlever délicatement la pellicule en plastique.
- III. Éviter une manipulation excessive du suppositoire, car il est conçu pour fondre à la température du corps.
- IV. Insérer le suppositoire en commençant par l'extrémité pointue et le pousser délicatement jusqu'à ce qu'il soit complètement inséré à l'intérieur du rectum.
- V. Une petite quantité de gel lubrifiant peut être déposée sur la pointe du suppositoire pour faciliter l'insertion.

L'information concernant l'innocuité et l'efficacité des suppositoires de mésalamine chez les enfants est limitée. Par conséquent, ce médicament ne doit être utilisé chez les enfants que dans les cas où un bénéfice net est attendu.

#### 4.5 Dose omise

Si le patient omet une dose de SALOFALK, il doit administrer cette dose dès qu'il réalise son oubli, à moins qu'il soit presque temps d'administrer la dose suivante. Le patient ne doit pas administrer 2 doses de SALOFALK en même temps pour compenser la dose omise.

### 5 SURDOSAGE

Il n'y pas d'expérience clinique liée au surdosage par la mésalamine. Cependant, comme la mésalamine est un aminosalicylate, les symptômes du surdosage par la mésalamine sont probablement similaires à ceux d'un surdosage par les salicylates. Les mêmes mesures peuvent donc être adoptées en cas de surdosage par la mésalamine. En général, l'absorption locale de mésalamine dans le côlon est limitée. Il n'existe pas d'antidote propre à la mésalamine, il faut donc instaurer un traitement symptomatique et un traitement de soutien.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration /teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Rectale	Suppositoires à 500 mg et 1000 mg	Witepsol H-15 (glycéride utilisé comme excipient dans les suppositoires)

SALOFALK ne contient pas de gluten ni de phthalates.

Chaque suppositoire de forme cylindro-ogivale, lisse et de couleur brun roux pâle à gris est offert en boîte de 30 suppositoires sous plaquettes alvéolées de 6.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Chez les patients présentant des saignements ou des troubles de la coagulation, ainsi que chez les femmes enceintes et celles qui allaitent, SALOFALK ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu surpasse les risques.

Les patients présentant un dysfonctionnement rénal, un taux sanguin élevé d'azote uréique, une créatininémie élevée ou une protéinurie doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par SALOFALK.

L'administration concomitante de mésalamine peut accroître le risque de myélosuppression chez les patients traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.

### **Syndrome d'intolérance aiguë**

L'emploi de la mésalamine a été associé à l'apparition d'un syndrome d'intolérance aiguë caractérisé par des crampes, une douleur abdominale aiguë et une diarrhée sanglante, et parfois par de la fièvre, des céphalées et une éruption cutanée. Dans un tel cas, le traitement doit être arrêté immédiatement. Il faut, s'il y a lieu réévaluer les antécédents d'intolérance à la sulfasalazine du patient. Si la reprise ultérieure du traitement s'avère vraiment nécessaire pour confirmer l'hypersensibilité à la mésalamine, elle doit être effectuée sous étroite surveillance en envisageant la possibilité de réduire la dose. Comme il a été rapporté au cours des études précliniques, le risque d'une absorption accrue de mésalamine et de lésion concomitante des tubules rénaux doit être pris en considération. Les patients qui reçoivent concurremment des produits contenant ou libérant de la mésalamine et ceux atteints d'une néphropathie préexistante doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'analyses d'urine et de dosages de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique.

### **Cancérogénèse et mutagenèse**

Les résultats des études de cancérogénicité chez les animaux et les tests de mutagenicité ont été négatifs. Voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

### **Appareil cardiovasculaire**

Des effets secondaires cardiaques, notamment la péricardite et la myocardite, ont été rapportés en de rares occasions lors de l'utilisation de la mésalamine.

Des cas de péricardite ont aussi été signalés en tant que manifestations des maladies inflammatoires de l'intestin. L'arrêt de la mésalamine peut être justifié dans certains cas. Une reprise du traitement peut toutefois être effectuée sous une surveillance clinique rigoureuse lorsque le traitement par la mésalamine se révèle nécessaire.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

On ne dispose d'aucune donnée relative aux effets de la mésalamine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## Appareil digestif

La survenue d'une douleur épigastrique (qui peut être aussi fréquemment associée aux maladies inflammatoires de l'intestin et aux traitements par la prednisone ou la sulfasalazine [18 %]) doit faire l'objet d'une évaluation afin d'exclure la présence d'une péricardite ou d'une pancréatite, que ce soit comme effet indésirable de la mésalamine ou comme manifestation secondaire de la maladie inflammatoire de l'intestin.

## Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des cas d'insuffisance hépatique et d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés chez des patients ayant des atteintes hépatiques préexistantes et traités par mesalamine/acide 5-aminosalicylique (5-AAS). Par conséquent, SALOFALK est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**. Chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée de la fonction hépatique, il faut être prudent et SALOFALK ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu surpasse clairement les risques pour les patients.

## Fonction rénale

Des rapports d'atteintes rénales, incluant des néphropathies à lésions minimales ainsi que des néphrites interstitielles aiguës ou chroniques, ont été associés à la mésalamine et à ses précurseurs. SALOFALK est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**. Chez les patients présentant une dysfonction rénale légère à modérée, qui ont des antécédents de néphropathie ou qui prennent des médicaments néphrotoxiques concomitants, une attention particulière doit être exercée et SALOFALK ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu surpasse les risques.

On a signalé des cas de néphrolithiase associée à l'utilisation de la mésalamine, y compris des calculs formés à 100 % de mésalamine. Une consommation de liquide adéquate est recommandée durant le traitement.

Les patients traités par la mésalamine, en particulier ceux qui sont atteints d'une néphropathie préexistante, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'analyses d'urine et de dosages de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique. L'évaluation initiale et le suivi périodique de la fonction rénale sont recommandés puisque la mésalamine est essentiellement excrétée par les reins et qu'un traitement prolongé par la mésalamine peut endommager les reins.

Comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un dysfonctionnement rénal, il peut être nécessaire de surveiller plus rigoureusement la fonction rénale de ces patients.

## Sensibilité et résistance

Il faut user de prudence lorsqu'un traitement par la mésalamine (5-AAS) est instauré chez des patients qui sont allergiques à la sulfasalazine. On doit aviser ces patients de cesser leur traitement dès l'apparition de signes indiquant une éruption cutanée ou une pyrexie. Dans les cas de réactions allergiques, les mesures appropriées doivent être mises en œuvre (norme thérapeutique).

## Appareil cutané

Réactions cutanées graves :

Des réactions cutanées indésirables graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées en association avec le traitement par la mésalamine. Il convient d'arrêter la mésalamine dès l'apparition de signes et de symptômes de

réactions cutanées graves, comme une éruption cutanée, des lésions des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité.

Photosensibilité :

Les patients traités par la mésalamine ou la sulfasalazine qui ont des antécédents d'affections cutanées comme une dermatite atopique ou un eczéma atopique ont signalé des réactions de photosensibilité plus graves. Il faut conseiller aux patients d'éviter de s'exposer au soleil, de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser un écran solaire à large spectre lorsqu'ils sont à l'extérieur.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

SALOFALK ne doit être administré aux femmes enceintes que si le bénéfice attendu pour la patiente surpasse nettement les risques pour le fœtus. Il a été établi que le 5-AAS traverse la barrière placentaire. Par ailleurs, aucune étude clinique n'a été menée auprès de femmes enceintes.

Des études chez les animaux n'ont montré aucun effet néfaste sur la fertilité ni lésion chez le fœtus attribuable à la mésalamine. Voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**. Cependant, comme les études sur la reproduction chez les animaux ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez les humains, SALOFALK ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le traitement est vraiment nécessaire.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Aucune étude clinique n'a été effectuée chez les femmes qui allaitent. SALOFALK doit être administré aux femmes qui allaitent seulement si le bénéfice attendu pour la mère surpasse nettement les risques pour le nourrisson. La mésalamine et son principal métabolite, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique, sont excrétés dans le lait maternel. La concentration de mésalamine est beaucoup plus faible dans le lait maternel que dans le sang de la mère, mais les concentrations du métabolite d'acide N-acétyl-5-aminosalicylique sont similaires.

Lorsque la mésalamine est administrée à une femme qui allaite, on doit surveiller l'apparition de changements dans la consistance des selles du nourrisson, car des réactions d'hypersensibilité comme la diarrhée ont été signalées chez les nourrissons.

Un cas isolé de diminution de poids chez un nourrisson allaité a été rapporté au cours de la surveillance après la commercialisation de la mésalamine.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Les études cliniques sur la mésalamine n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer si la réponse au traitement chez les personnes âgées diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes. Cependant, d'autres données cliniques n'ont pas rapporté de différences entre les réponses des personnes âgées et celles des sujets plus jeunes. En règle générale, la dose administrée aux personnes âgées doit être choisie avec soin et doit tenir compte de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal et cardiaque, ainsi que des maladies et des traitements concomitants.

La mésalamine étant excrétée essentiellement par les reins, le risque de réactions toxiques liées à ce médicament peut être accru chez les patients ayant une insuffisance rénale. Comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un dysfonctionnement rénal, il peut être approprié de surveiller la fonction rénale de ces patients.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité, dont une éruption cutanée, une pyrexie et des étourdissements, ont été rapportées dans un sous-groupe de patients ayant des antécédents connus de réactions allergiques à la sulfasalazine. Ces réactions surviennent au début du traitement et disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement.

Les autres réactions d'hypersensibilité rapportées lors de l'administration de la mésalamine comprennent la pancréatite aiguë, l'hépatite, la péricardite, la néphrite interstitielle, la pneumonie interstitielle et l'épanchement pleural. Des cas de pneumonie interstitielle, de pancréatite et de péricardite ont aussi été rapportés en tant que manifestations de la maladie inflammatoire de l'intestin.

Comme pour tous les produits à base de 5-AAS, des cas d'exacerbation de la colite ulcéreuse caractérisés par des crampes, une douleur abdominale aiguë et de la diarrhée ont été rapportés avec la mésalamine.

D'autres effets indésirables ont été rapportés moins fréquemment, entre autres les céphalées, les flatulences, les nausées et l'alopécie. La reprise du traitement n'est cependant pas toujours associée à une récurrence de l'alopécie. Des publications font état de cas d'anémie aplasique avec la mésalamine, sans toutefois préciser la préparation utilisée.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

**Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez > 0,1 % des patients lors d'études cliniques**

	<b>SALOFALK N=841 (%)</b>	<b>Placebo N=176 (%)</b>
<b>Affections cardiaques</b>		
Péricardite	0,1	0,0

	<b>SALOFALK N=841 (%)</b>	<b>Placebo N=176 (%)</b>
<b>Troubles gastro-intestinales</b>		
Douleur abdominale	7,9	7,9
Flatulences	6,0	4,5
Nausées	5,6	6,8
Diarrhée	2,1	3,9
Distension abdominale	1,4	1,1
Hémorroïdes	1,3	0,0
Proctalgie	1,1	0,0
Constipation	0,9	2,2
Gêne anorectale	0,5	1,7
Pancréatite	0,1	0,0
Aggravation de la maladie	0,1	0,0
<b>Troubles généraux et atteintes au site d'administration</b>		
Fatigue	3,3	4,5
Pyrexie	3,0	0,0
Réactions au site d'administration	1,3	0,5
Œdème périphérique	0,5	6,2
Asthénie	0,1	2,2
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	5,2	0,5
Infection des voies urinaires	0,5	2,2
Infection des voies respiratoires supérieures	0,1	0,5
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	2,0	1,1
Dorsalgie	1,3	0,5
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	6,7	11,3
Étourdissements	1,7	2,8
Insomnie	0,1	1,7
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Douleur pharyngolaryngée	2,0	2,8
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	2,8	2,2
Rougeurs	2,2	5,1
Prurit	1,1	0,5
Alopécie	0,8	1,1

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés après la commercialisation de SALOFALK. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population d'un nombre incertain, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

### Troubles des système sanguin et lymphatique : agranulocytose

**Troubles cardiaques** : myocardite, péricardite

**Troubles oculaires** : œdème oculaire

**Troubles gastro-intestinales** : douleur abdominale (haute, basse), crampes abdominales, distension abdominale, selles anormales, prurit anal, gêne anorectale, constipation, diarrhée, selles décolorées, flatulences, selles fréquentes, selles glaireuses, nausées, défécation douloureuse, pancréatite, proctalgie, écoulement rectal, ténésme rectal, gêne gastrique, vomissements

**Troubles généraux et atteintes au site d'administration** : fatigue, résidus médicamenteux, douleur, pyrexie, syndrome d'intolérance aiguë induite par la mésalamine

**Troubles hépatobiliaires** : atteinte hépatique, y compris insuffisance hépatique ou hépatite

**Troubles du système nerveux** : sensation de brûlure, étourdissements, céphalées

**Troubles rénaux et urinaires** : néphrolithiase

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : réactions pulmonaires allergiques et fibreuses, dyspnée, pneumonie à éosinophiles, alvéolite interstitielle, pleurésie,

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, érythème, photosensibilité, prurit, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET), urticaire

Les événements indésirables suivants ont été observés après la commercialisation des produits contenant de la mésalamine :

**Troubles du système immunitaire** : réaction anaphylactique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (« DRESS » ou Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndromes)

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Une interaction entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicyles (y compris la mésalamine) peut accroître le risque de leucopénie. Des interactions potentielles avec d'autres médicaments peuvent survenir. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Une interaction entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicyles, y compris la mésalamine, a été rapportée avec la mésalamine administrée par voie orale. Un traitement concomitant par la mésalamine peut accroître le risque de myélosuppression chez les patients traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Une augmentation de la concentration du 6-thioguanine nucléotide (6-TGN) dans le sang total a été signalée, bien que le mécanisme de cette interaction n'ait pas encore été élucidé.

La mésalamine peut accroître la toxicité rénale et hématologique du méthotrexate en raison d'un effet additif et d'une diminution de l'absorption de l'acide folique.

La mésalamine peut aussi amplifier l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées. Il existe également un risque d'interactions avec les dérivés coumariniques, le furosémide, le méthotrexate, le probénécide, la rifampicine, la spironolactone et la sulfapyrazone. Une potentialisation des effets indésirables gastriques des glucocorticoïdes est également possible.

Une interaction théorique entre les salicylates et le vaccin contenant le virus varicelle-zona (vaccin

contre la varicelle) peut accroître le risque de syndrome de Reye. Par conséquent, l'utilisation de salicylates (y compris la mésalamine) est déconseillée pendant une période de 6 semaines après la vaccination contre la varicelle.

L'utilisation concomitante de mésalamine et d'agents néphrotoxiques connus, y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), peut augmenter le risque de néphrotoxicité. Il faut surveiller les patients qui prennent des médicaments néphrotoxiques pour déceler toute modification de la fonction rénale et tout effet indésirable lié à la mésalamine.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions médicament-aliment n'ont pas été étudiées.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions médicament-plante médicinale n'ont pas été étudiées.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Plusieurs rapports de possibles interférences avec les mesures, par chromatographie en phase liquide, de normétanéphrine urinaire ont été observées, entraînant des résultats faux-positif chez des patients exposés à la sulfasalazine ou à son métabolite, la mésalamine / mésalazine.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le mode d'action de la mésalamine (acide 5-aminosalicylique, 5-AAS) n'est pas totalement élucidé, mais il semble que l'action de celle-ci soit topique plutôt que générale. Les maladies inflammatoires de l'intestin s'accompagnent souvent de réactions tissulaires diffuses, comme l'ulcération et l'infiltration de lymphocytes, de plasmocytes, d'éosinophiles, de polynucléaires et de phagocytes activés.

L'interférence de la mésalamine sur le métabolisme des leucotriènes ou des prostaglandines peut jouer un rôle important dans la suppression du mécanisme de la réponse inflammatoire. Le 5-AAS prévient l'accumulation du thromboxane B<sub>2</sub> et de la 6-céto-prostaglandine F<sub>1</sub>. Dans le cadre des études sur la colite induite de façon expérimentale chez les cobayes, le 5-AAS et la sulfasalazine ont inversé la sécrétion d'eau et de Cl et augmenté celle de Na<sup>+</sup>. Il a aussi été établi que la sulfasalazine et le 5-AAS entravent la migration des polynucléaires, probablement en inhibant la lipoxigénase, et ce, à des concentrations inférieures à celles requises pour inhiber la synthèse des prostaglandines. Il est donc possible que la sulfasalazine et le 5-AAS puissent entraver ces deux voies de l'inflammation en inhibant la lipoxigénase.

La sécrétion intestinale est stimulée non seulement par les prostaglandines, mais aussi par les métabolites de l'acide arachidonique produits par la voie de la lipoxigénase. Des métabolites réactifs de l'oxygène sont produits lors de l'activation des phagocytes et du métabolisme de l'acide arachidonique. Le 5-AAS exerce un effet antioxydant proportionnel à la dose, lequel permet de piéger les radicaux libres dérivés de l'oxygène produits par les phagocytes activés. De plus, le 5-AAS se lie à la surface membranaire, ce qui permet une activité antioxydante qui entraîne la rupture de la réaction en chaîne des radicaux libres lorsque la peroxydation est amorcée à l'intérieur de la membrane. Le 5-AAS a la capacité d'inhiber l'oxydation et sa propagation intramembranaire. Enfin, le 5-AAS inhibe aussi la formation des éicosanoïdes et des cytokines.

## 10.2 Pharmacodynamie

SALOFALK contiennent de la mésalamine (acide 5-aminosalicylique, 5-AAS), le principe actif du promédicament sulfasalazine. Bien que le mode d'action du 5-AAS ne soit pas élucidé, il semble qu'il soit multifactoriel. On présume que le 5-AAS entrave le processus inflammatoire en inhibant la synthèse des prostaglandines, en empêchant la synthèse des leucotriènes et la migration consécutive des leucocytes, et en agissant comme un puissant capteur de radicaux libres. Quel que soit son mode d'action, le 5-AAS semble exercer une action plutôt topique que générale. L'administration par voie rectale des suppositoires de mésalamine (acide 5-aminosalicylique) à 500 mg ou 1000 mg permet au 5-AAS libre de cibler directement les sites d'inflammation dans les muqueuses du rectum, du côlon sigmoïde et du côlon descendant.

### Études chez les animaux

Le 5-AAS (mésalamine) est la fraction active de la prodrogue sulfasalazine qui agit contre les maladies inflammatoires de l'intestin. Dans le cadre des études pharmacologiques chez les animaux, la plupart des analyses ont été effectuées après l'administration de 5-AAS par voie orale à raison de 500 mg/kg afin de simuler les conditions en pratique courante. Aucun effet indésirable lié au 5-AAS n'a été confirmé en ce qui a trait aux paramètres suivants et lors des analyses pharmacologiques animales suivantes : antagonisme à la trémorine, durée du sommeil induit par l'hexobarbital, activité motrice, propriété anticonvulsivante (métrazol et électrochoc), pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire (jusqu'à 10 mg/kg, par voie intraveineuse), tocolyse (propriété antispasmodique), anesthésie locale, propriétés antihyperthermique et antipyrétique. Dans le cadre du test de l'œdème provoqué par l'injection de carragénine, la dose de 200 mg/kg administrée par voie orale s'est révélée inefficace, mais la dose de 500 mg/kg de 5-AAS administrée par voie orale a démontré un léger effet anti-inflammatoire.

Aucun effet biologique pertinent n'a été observé avec une dose de 200 mg/kg administrée par voie orale dans le cadre des épreuves de la fonction rénale (natriurèse et diurèse) chez les animaux. Après une dose de 600 mg/kg, on a observé des changements marqués de la fonction rénale : augmentations de l'excrétion urinaire totale, de la natriurèse et de la protéinurie. Par ailleurs, on a observé un nombre accru d'érythrocytes et de cellules épithéliales dans les sédiments urinaires, une réduction de l'excrétion de potassium et une diminution du poids spécifique urinaire. On peut donc conclure de ces données que le 5-AAS, même à des doses élevées, n'a pas d'effet sur les paramètres vitaux. Des troubles de la fonction rénale ne sont envisageables que si le 5-AAS est administré à des posologies équivalentes à une dose unique d'au moins 8 à 10 fois la dose quotidienne chez l'humain.

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption

L'absorption de la mésalamine (5-AAS) sous forme de suppositoire rectal est variable. L'absorption dans la circulation générale du 5-AAS administré par voie rectale est faible comme le montre la récupération urinaire de la dose quotidienne administrée de 5 à 35 %. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse traités au moyen de suppositoires rectaux de mésalamine à 500 mg administrés toutes les 8 heures pendant 6 jours, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) moyenne de la mésalamine était de 353 ng/ml (coefficient de variation [CV] = 55 %) après la dose initiale et de 361 ng/ml (CV = 67 %) à l'état d'équilibre. La concentration plasmatique minimale ( $C_{min}$ ) moyenne à l'état d'équilibre était de 89 ng/ml (CV = 89 %). La mésalamine absorbée ne s'accumule pas dans le plasma.

**Distribution :**

Un certain degré de distribution de la mésalamine contenue dans les suppositoires rectaux s'effectue dans le tissu rectal. Chez les patients atteints de rectite ulcéreuse traités par des suppositoires rectaux de mésalamine à 1000 mg, les concentrations de 5-AAS et d'acide N-acétyl-5-aminosalicylique (N-acétyl-5-AAS) dans le tissu rectal n'ont pas été mesurées de façon rigoureuse.

**Métabolisme :**

La mésalamine est métabolisée en grande partie par acétylation. Le seul métabolite important du 5-AAS identifié chez l'humain est le N-acétyl-5-AAS. Le site du métabolisme du 5-AAS n'a pas encore été établi. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse traités au moyen de suppositoires rectaux de mésalamine à 500 mg administrés toutes les 8 heures pendant 6 jours, les  $C_{max}$  de N-acétyl-5-AAS ont varié de 467 ng/mL à 1399 ng/mL après la dose initiale et de 193 ng/mL à 1304 ng/mL à l'état d'équilibre.

Les répercussions de l'insuffisance rénale et hépatique sur la pharmacocinétique de la mésalamine n'ont pas été évaluées.

**Élimination**

La mésalamine est éliminée du plasma principalement par excrétion urinaire, surtout sous forme de N-acétyl-5-AAS. Chez les patients atteints de rectite ulcéreuse traités au moyen de suppositoires rectaux de mésalamine à 500 mg administrés toutes les 8 heures pendant 6 jours,  $\leq 12\%$  de la dose initiale ont été éliminés dans l'urine sous forme inchangée (5-AAS) et de 8 à 77 %, sous forme de N-acétyl-5-AAS. À l'état d'équilibre,  $\leq 11\%$  de la dose ont été éliminés sous forme inchangée (5-AAS) et de 3 à 35 %, sous forme de N-acétyl-5-AAS. Après la dose initiale, la demi-vie moyenne d'élimination a été de 5 heures (CV = 73 %) pour le 5-AAS et de 6 heures (CV = 63 %) pour le N-acétyl-5-AAS. À l'état d'équilibre, la demi-vie moyenne d'élimination a été de 7 heures pour le 5-AAS et le N-acétyl-5-AAS (CV = 102 % et 82 % pour le 5-AAS et le N-acétyl-5-AAS, respectivement).

**11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

SALOFALK doit être conservé en dessous de 25°C. Peut être réfrigéré. Éviter l'exposition directe à la chaleur, à la lumière et à l'humidité.

La mise au rebut des comprimés de SALOFALK doit se faire conformément aux recommandations sur l'élimination des déchets pharmaceutiques.

**12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Éviter de toucher trop longtemps au suppositoire, car il peut fondre à la température du corps. Lors d'un contact direct, SALOFALK peut tacher différentes surfaces, y compris mais sans s'y limiter, les tissus, les revêtements de sol, les surfaces peintes, le marbre, le granit, le vinyle et l'émail.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

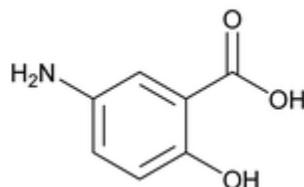
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acide 5-aminosalicylique, mésalamine

Nom chimique : acide 5-aminosalicylique (5-AAS)

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_7H_7NO_3$  et 153,14

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

- Aspect physique : L'acide 5-aminosalicylique est une poudre cristalline aciculaire de couleur brun roux pâle à rose.
- Solubilité : Le 5-AAS est légèrement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans le méthanol et presque insoluble dans le chloroforme. Il est soluble dans une solution d'acide chlorhydrique et dans une solution d'hydroxydes alcalins.
- Point de fusion : 272-280 °C

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Colite ulcéreuse

**Tableau 3 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur la rectite évolutive**

N <sup>o</sup> d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (année)	Sexe
1	multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo	500 mg de mésalamine 3 fois par jour (1,5 g/jour)	n = 39	39 (17 à 73)	34 M / 45 F
		Placebo	n=40		

Une étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo a été menée en Amérique du Nord auprès de patients atteints d'une rectite évolutive d'intensité légère ou modérée. Les principaux paramètres d'efficacité étaient l'indice d'activité de la maladie (DAI pour *disease activity index*) en contexte clinique ainsi que les évaluations sigmoïdoscopiques et histologiques. Dans le cadre de cette étude, on a utilisé un schéma posologique de 500 mg de mésalamine 3 fois par jour (1,5 g/jour). En tout, 79 patients ont été évalués (39 patients ayant reçu des suppositoires de mésalamine et 40, un placebo). Les patients ont été soumis à des évaluations cliniques et sigmoïdoscopiques après avoir reçu des suppositoires pendant 3 et 6 semaines. Les patients avaient de 17 à 73 ans (moyenne : 39 ans), 57 % étaient des femmes et 97 % étaient de race blanche. L'étendue moyenne de la rectite (limite supérieure de la zone atteinte) était de 10,8 cm, et 84 % des patients avaient présenté plusieurs épisodes antérieurs de rectite.

#### Résultats de l'étude

Lorsque comparés au placebo, les suppositoires de mésalamine ont donné de meilleurs résultats (la différence étant statistiquement significative [ $p < 0,01$ ]) quant à la fréquence des selles, aux saignements rectaux, à l'aspect de la muqueuse et à la gravité de la maladie. On a observé une réduction moyenne de 80,4 % du score DAI ( $p < 0,05$ ) chez les patients traités par la mésalamine par rapport à 36,8 % chez les sujets ayant reçu le placebo. Par ailleurs, l'état des patients à la 6<sup>e</sup> semaine a été considéré par le chercheur comme étant « grandement amélioré » ( $p < 0,01$ ) chez 84,4 % des patients sous mésalamine. Les données des carnets quotidiens ont révélé une amélioration significative des saignements rectaux chez les patients traités par la mésalamine ( $p < 0,05$ ) dès la 1<sup>re</sup> semaine comparativement à ceux ayant reçu le placebo, indiquant un début d'action plus rapide. L'efficacité des suppositoires de mésalamine a été statistiquement significative, sans égard au sexe, à l'étendue de la rectite, à la durée de l'épisode en cours ou à l'ancienneté de la maladie.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Les études chez les animaux menées à ce jour ont montré que le rein est le seul organe cible important de la toxicité du 5-AAS chez le rat et le chien. Les lésions causées par des doses élevées de 5-AAS étaient une nécrose papillaire et des lésions multifocales du tubule proximal. Les doses sans effet du 5-AAS administré par voie orale chez le rat pendant 13 semaines ont été de 160 mg/kg/jour chez les femelles et de 40 mg/kg/jour chez les mâles (lésions tubulaires minimales et réversibles). Chez le chien, la dose sans effet a été de 40 mg/kg/jour chez les femelles et les mâles ayant reçu le 5-AAS par voie orale pendant 6 mois. Au cours de cette étude de 6 mois sur la toxicité du 5-AAS administré par voie orale chez le chien, les posologies égales ou supérieures à 80 mg/kg/jour (environ 1,4 fois la dose pour administration rectale recommandée chez l'humain, selon la surface corporelle) ont entraîné des lésions rénales semblables à celles décrites chez le rat. Dans le cadre d'une étude sur la toxicité rénale des suppositoires de mésalamine chez le chien, une dose de 166,6 mg/kg (environ 3,0 fois la dose pour administration rectale recommandée chez l'humain, selon la surface corporelle) a entraîné une néphrite et une pyélonéphrite chroniques. Mis à part les lésions gastriques et cardiaques et la myélosuppression observées chez certains rats ayant reçu le 5-AAS à raison de 640 mg/kg, considérées comme des effets secondaires de la lésion rénale, aucun autre signe de toxicité générale n'a été signalé à des doses quotidiennes pouvant atteindre 160 mg/kg chez le rat et 120 mg/kg chez le chien sur des périodes de 13 semaines et de 6 mois, respectivement.

Dans le cadre d'une étude de 12 mois sur la toxicité du 5-AAS administré par voie orale chez le chien, des cas de kératoconjonctivite sèche sont survenus à des posologies égales ou supérieures à 40 mg/kg/jour (environ 0,72 fois la dose pour administration rectale recommandée chez l'humain, selon la surface corporelle).

**Cancérogénicité :** L'administration de 5-AAS chez le rat, à des posologies de 0, 50, 100 et 320 mg/kg/jour pendant 127 semaines, n'a été liée à aucune différence significative entre les groupes quant aux décès non planifiés, aux signes cliniques et à la présence de nodules et de masses. Par ailleurs, les évaluations ophtalmoscopiques n'ont révélé aucune modification liée au traitement. Le traitement par SALOFALK (suppositoires de mésalamine) n'a pas été associé à des effets oncogènes ni à un risque accru de tumeurs. Les évaluations hématologiques et biochimiques ainsi que les analyses d'urine n'ont révélé aucun signe de toxicité importante après 13, 26 et 52 semaines de traitement.

L'examen des lésions effectué après 127 semaines de traitement a indiqué de légères réactions toxiques liées au médicament et proportionnelles à la dose, telles une atteinte rénale dégénérative et une hyalinisation de la membrane basale tubulaire et de la capsule de Bowman, aux posologies de 100 et de 320 mg/kg/jour. L'ulcération de la muqueuse gastrique et l'atrophie des vésicules séminales étaient aussi plus fréquentes à la posologie de 320 mg/kg/jour.

**Génotoxicité :** Aucun effet mutagène lié au 5-AAS n'a été observé au cours des épreuves suivantes : test d'Ames, mutation inverse dans une culture d'*E. coli*, test du micronoyau chez la souris, échange de chromatides sœurs et recherche d'aberrations chromosomiques. Par contre, la sulfapyridine, l'autre métabolite important de la salicylazosulfapyridine, a donné des résultats positifs lors de certains tests de mutagénicité.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Des études de tératologie ont été effectuées avec le 5-AAS administré par voie orale à des doses pouvant atteindre 320 mg/kg/jour chez le rat et

495 mg/kg/jour chez le lapin (environ 1,7 et 5,4 fois la dose pour administration rectale recommandée chez l'humain, respectivement). Les diverses épreuves effectuées à ce jour ont montré que le 5-AAS n'a pas d'effets embryotoxiques et tératogènes chez le rat et le lapin, qu'il ne diminue pas la fertilité chez les rats mâles après l'administration par voie orale de 296 mg/kg/jour pendant 5 semaines, et qu'il n'a pas d'effet indésirable potentiel sur la dernière phase de la gestation, la mise bas, la lactation et le développement des ratons.

### **Autres études**

**Études sur le potentiel néphrotoxique de l'acide 5-aminosalicylique :** En raison de sa structure apparentée à celles de la phénacétine, des aminophénols et des salicylates, le 5-AAS a été inclus dans une série de produits évalués à la suite de l'identification d'une néphropathie chez les humains provoquée par des antipyrétiques/analgésiques. Calder et ses collaborateurs ont rapporté qu'en plus d'une nécrose du tubule proximal observée chez des rats ayant reçu de l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin<sup>MD</sup>) et des dérivés de la phénacétine, le 5-AAS avait entraîné une nécrose papillaire à la suite de l'administration par voie intraveineuse de doses uniques variant de 150 mg/kg à 872 mg/kg.

Diener et ses collaborateurs ont montré que le 5-AAS administré par voie orale à des rats, à raison de 30 et de 200 mg/kg/jour pendant 4 semaines, n'avait pas eu d'effets indésirables sur la fonction rénale ni produit d'altérations histologiques.

Au cours d'une étude de 13 semaines menée chez le rat, on n'a observé aucune lésion rénale avec le 5-AAS administré par voie orale à des posologies pouvant atteindre 160 mg/kg/jour, mais on a noté une nécrose papillaire grave et des lésions du tubule proximal chez la plupart des rats ayant reçu le 5-AAS par voie orale à raison de 640 mg/kg/jour. À la 13<sup>e</sup> semaine, les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 160 mg/kg ne présentaient aucune lésion, alors que quelques rats mâles ayant reçu le 5-AAS à raison de 40 mg/kg/jour ont présenté des lésions minimales et réversibles (sans altération de la fonction rénale). L'administration par voie orale de 5-AAS à raison de 40 mg/kg/jour pendant 6 mois n'a pas entraîné de réactions toxiques chez le chien. Par contre, 2 des 8 chiens ayant reçu le 5-AAS à la posologie de 80 mg/kg/jour ont présenté une nécrose papillaire légère ou modérée. Des lésions tubulaires minimales ou modérées chez ces 2 animaux ainsi que chez 2 autres chiens ont aussi été observées. Une nécrose papillaire légère a été constatée chez 2 chiennes ayant reçu le 5-AAS à raison de 120 mg/kg/jour. Ces 2 animaux ainsi que 2 autres ont présenté des lésions tubulaires minimales ou modérées.

**Études portant sur l'irritation rectale provoquée par le 5-AAS chez le chien :** Une étude conçue pour évaluer l'irritation de la muqueuse rectale a été menée chez le chien afin de déterminer si la suspension rectale de 5-AAS causait des lésions histologiques ou macroscopiques de la muqueuse rectale. Au cours de cette étude menée à simple insu contre placebo, une suspension rectale de 5-AAS a été administrée quotidiennement.

Dans le cadre de cette étude de 27 jours, on a administré à des chiens (n = 10) une suspension rectale contenant 2,0 g de 5-AAS, la suspension étant retenue en moyenne pendant 5,5 heures. Les chiens du groupe placebo (n = 6) ont reçu une suspension contenant le même excipient, mais sans 5-AAS. Du carbonate de calcium et un colorant alimentaire ont été utilisés dans la suspension de placebo afin que celle-ci ait un aspect similaire à la suspension de 5-AAS. Les animaux du groupe témoin (n = 2) ont reçu un lavement quotidien par une solution physiologique salée d'un volume équivalent. Tous les animaux ont subi un examen anorectal comportant une biopsie, 7 jours avant et 15 et 30 jours après la première administration. Les données de l'examen histopathologique n'ont révélé aucun signe d'irritation importante dans le groupe de traitement et le groupe témoin. Une incidence accrue d'œdème de la lamina propria de la muqueuse rectale a été notée dans le groupe de traitement et le groupe témoin.

Cette lésion représente la forme la plus légère d'inflammation rectale généralement observée. L'inflammation de la muqueuse rectale est une altération totalement réversible et résulte probablement d'une légère irritation superficielle. Aucune différence significative n'a été observée quant à la fréquence et à la gravité de ces lésions entre le groupe de traitement et le groupe témoin.

Les données de l'examen anorectal n'ont révélé aucun signe d'irritation chez les animaux du groupe de traitement et du groupe témoin. La quantité de mucus présent dans le rectum a augmenté avec le temps chez tous les chiens, mais n'a pas dépassé le seuil d'intensité minimale. Aucune différence significative n'a été notée entre le groupe de traitement et le groupe témoin quant à la fréquence ou à la gravité des observations de l'examen anorectal.

En conclusion, ces données n'ont révélé aucune irritation importante de la muqueuse rectale chez le chien à la suite de l'administration quotidienne d'une suspension rectale contenant 2 g d'acide 5-aminosalicylique durant 27 jours.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SALOFALK<sup>MD</sup>**

#### Suppositoire

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **SALOFALK** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **SALOFALK** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on SALOFALK ?

SALOFALK est utilisé :

- pour traiter une affection appelée rectite ulcéreuse caractérisée par une inflammation du rectum;
- comme traitement d'association contre une inflammation grave de la paroi qui tapisse l'intérieur du côlon et du rectum (colite ulcéreuse distale).

#### Comment SALOFALK agit-il?

On présume que SALOFALK diminue l'activité de certaines substances chimiques qui causent de l'inflammation dans l'organisme (comme les prostaglandines), ce qui contribue à réduire l'enflure et la douleur au niveau du rectum et de la partie inférieure du côlon.

#### Quels sont les ingrédients de SALOFALK?

Ingrédients médicinaux : mésalamine, aussi appelée acide 5-aminosalicylique, 5-AAS ou mésalazine.

Ingrédients non médicinaux : Witepsol H-15 (glycéride utilisé comme base pour former les suppositoires).

SALOFALK ne contiennent pas de gluten ni de phtalate.

#### SALOFALK se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Suppositoires à 500 mg ou 1000 mg

#### N'utilisez pas SALOFALK dans les cas suivants :

- vous êtes un patient ayant des problèmes de rein (rénaux) et / ou de foie (hépatiques) graves
- vous êtes allergique à la mésalamine ou à l'un des ingrédients de la préparation, notamment à tout ingrédient non médicinaux ou à tout élément entrant dans la composition du contenant
- vous avez une sensibilité aux salicylates, tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirin<sup>MD</sup>)
- vous avez un ulcère de l'estomac ou de l'intestin grêle
- vous avez un blocage des voies urinaires
- le patient est un enfant de moins de 2 ans

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SALOFALK, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- vous êtes atteint(e) d'eczéma (éruptions cutanée qui assèche la peau et cause des démangeaisons) ou d'une affection cutanée appelée dermatite atopique.
- vous avez une maladie hépatique préexistante. Il y a eu des cas d'insuffisance hépatique et d'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients traités par des produits contenant du 5-AAS ou de la mésalazine (=mésalamine)
- vous présentez une inflammation du muscle cardiaque et de la membrane qui enveloppe le cœur. Votre professionnel de la santé déterminera si ce produit vous convient
- vous éprouvez des douleurs abdominales
- vous présentez des troubles de la fonction hépatique légers à modérés. Votre professionnel de la santé déterminera si ce produit vous convient
- vous avez déjà présenté une réaction inhabituelle ou allergique à la sulfasalazine (SAS)
- vous présentez des problèmes de rein légers à modérés. Votre professionnel de la santé déterminera si ce produit vous convient
- vous avez des saignements ou des troubles de la coagulation
- le taux d'azote uréique dans votre sang est supérieur aux valeurs normales (évaluation de la fonction rénale)
- le taux de créatinine dans votre sang est supérieur aux valeurs normales (évaluation de la fonction rénale)
- le taux de protéines dans votre urine est supérieur aux valeurs normales (protéinurie)
- vous êtes enceinte ou vous allaitez. La mésalamine est excrétée dans le lait maternel humain. Votre professionnel de la santé déterminera si ce produit vous convient.

**PENDANT** votre traitement par SALOFALK :

- Cessez le traitement dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de fièvre.
- Votre professionnel de la santé réalisera régulièrement un prélèvement de sang ou d'urine pour surveiller votre fonction rénale, car la prise prolongée de SALOFALK peut endommager vos reins.

**Autres mises en garde :**

Des calculs rénaux peuvent survenir lors de l'utilisation de la mésalamine. Les symptômes peuvent comprendre les suivants : présence de sang dans l'urine, mictions plus fréquentes, douleur au dos, dans les côtés de l'abdomen, au ventre ou à l'aîne. Assurez-vous de boire suffisamment de liquides pendant que vous utilisez SALOFALK. Demandez à votre professionnel de la santé la quantité d'eau ou d'autres liquides que vous devriez boire.

Si vous allaitez votre bébé pendant que vous prenez SALOFALK, votre bébé pourrait développer ou commencer à avoir une diarrhée. Il est important de surveiller les selles de votre bébé et de communiquer immédiatement avec votre professionnel de la santé si votre bébé a une diarrhée. Votre professionnel de la santé pourrait vous conseiller d'arrêter d'allaiter votre bébé.

Si vous êtes atteint(e) d'eczéma ou de dermatite atopique, informez-en votre professionnel de la santé. Pendant la prise de SALOFALK, votre peau pourrait être plus sensible aux rayons du soleil. Lorsque vous allez à l'extérieur, vous devriez éviter de vous exposer au soleil, porter des vêtements protecteurs et utiliser un écran solaire à large spectre.

SALOFALK peut causer de graves réactions cutanées. Cessez d'utiliser SALOFALK et consultez un médecin immédiatement si vous présentez des symptômes de réaction cutanée grave, comme des plaques circulaires plates de teinte rougeâtre ainsi que des ampoules sur la peau ou dans la bouche, les yeux, le nez ou les organes génitaux. Une fièvre peut se déclarer avant l'apparition de l'éruption cutanée grave.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

#### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec SALOFALK :**

On a rapporté des interactions entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, les sulfonyles, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les aminosalicyles (tels que SALOFALK).

Il existe un risque d'interactions avec certains médicaments, soit les dérivés coumariniques, le furosémide, le méthotrexate, le probénécide, la rifampicine, la spironolactone et la sulfapyrazone, ainsi qu'avec le vaccin contenant le virus varicelle-zona (vaccin contre la varicelle).

#### **Comment SALOFALK s'administre-t-il?**

- Prenez SALOFALK en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.

Directives pour le patient :

- Détacher un suppositoire de la plaquette alvéolée.
- Tenir le suppositoire en position verticale et enlever délicatement la pellicule en plastique.
- Éviter de toucher trop longtemps au suppositoire, car il peut fondre à la température du corps.
- Insérer l'extrémité pointue du suppositoire au complet dans le rectum en poussant délicatement dessus.
- Il est possible d'appliquer une petite quantité de gel lubrifiant sur l'extrémité du suppositoire pour en faciliter l'insertion.

Si possible, garder le suppositoire dans le rectum de une à trois heures, ou plus longtemps, ce qui permettra d'obtenir un effet bénéfique maximal.

Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose au besoin. Ne cessez pas d'utiliser les suppositoires sans en parler d'abord avec lui.

#### **Dose habituelle :**

Un suppositoire SALOFALK à 500 mg, deux ou trois fois par jour.

Un suppositoire SALOFALK à 1000 mg, une fois par jour au coucher.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 1,0 à 1,5 g par jour.

Votre professionnel de la santé vous dira exactement quelle quantité de SALOFALK utiliser.

**Surdose :**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de SALOFALK, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose omise :**

Si vous avez omis une dose de SALOFALK, administrez-la dès que vous réalisez votre oubli, à moins qu'il soit presque temps d'administrer la dose suivante. Ne doublez pas la dose de SALOFALK pour compenser la dose omise.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SALOFALK?**

Lorsque vous utilisez SALOFALK, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de SALOFALK signalés durant les essais cliniques ont été les suivants :

- douleur ou gêne anorectale
- ballonnements
- constipation
- diarrhée
- étourdissements
- fièvre
- symptômes pseudogrippaux
- hémorroïdes
- perte des cheveux
- gaz (flatulences)
- maux de tête
- inflammation / enflure de la gorge
- démangeaisons
- douleur dans le bas du dos et aux articulations
- nausées
- éruption cutanée
- réaction au point d'administration
- insomnie
- douleur gastrique
- enflure des mains ou des jambes

- sensation de fatigue ou faiblesse
- infections de l'appareil urinaire

Les effets secondaires observés après la commercialisation de-SALOFALK ont été les suivants :

- selles anormales (selles fréquentes, décoloration des selles)
- démangeaisons anales
- toux
- difficulté à respirer
- enflure des yeux
- sensation de défécation incomplète ou douloureuse
- urticaire
- sensibilité accrue à la lumière du soleil
- présence de résidus du médicament
- présence de mucus dans les selles
- douleur
- évacuation des selles douloureuse
- rougeur de la peau
- douleur et écoulement rectale
- crampe ou gêne abdominale
- vomissements

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>RARE</b>			
<b>Douleur thoracique</b>			✓
<b>Calculs rénaux</b> (petites pierres dures qui se forment dans vos reins) : présence de sang dans l'urine, mictions plus fréquentes, douleur au dos, dans les côtés de l'abdomen, au ventre ou à l'aîne		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur abdominale, nausées, vomissements, fièvre, battements cardiaques rapides et sensation de fatigue			✓
<b>Réaction allergique</b> (hypersensibilité) : démangeaisons, éruption cutanée, fièvre, bouche et gorge enflées et difficulté à respirer			✓
<b>Myocardite/ péricardite</b> (inflammation du muscle cardiaque et de la membrane qui enveloppe le cœur) : douleur thoracique, battements cardiaques anormaux, fatigue, fièvre, difficulté à respirer, accumulation de liquide dans les poumons et toux			✓
<b>Troubles des reins</b> (inflammation des reins ou insuffisance rénale) : présence de sang dans l'urine, fièvre, diminution ou augmentation du débit urinaire, changement de l'état mental (sommolence, confusion, coma), éruption cutanée, enflure du corps, prise de poids (causée par la rétention des liquides)			✓
<b>Troubles du foie/hépatite</b> (inflammation du foie) : douleur abdominale intense, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, perte d'appétit, ballonnements et distension			✓
<b>Syndrome d'intolérance aiguë</b> : crampes, douleur gastrique, présence de sang dans les selles et selles excessives, fièvre, maux de tête et éruption cutanée			✓
<b>Pneumonie interstitielle</b> (anomalie pulmonaire et tissu cicatriciel) : difficulté à respirer, toux sèche, fièvre et malaise persistant			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Troubles du sang/agranulocytose/anémie aplasique</b> (nombre trop faible d'au moins un type de cellules sanguines) : fatigue, difficulté à respirer à l'effort, battements cardiaques rapides ou irréguliers, teint pâle, infections fréquentes ou prolongées, tendance à faire facilement des ecchymoses (bleus), saignements de nez ou des gencives prolongés, coupures qui saignent longtemps, éruption cutanée, étourdissements et maux de tête			✓
<b>Affections cutanées graves</b> : des plaques circulaires plates de teinte rougeâtre ainsi que des ampoules sur la peau ou dans la bouche, les yeux, le nez ou les organes génitaux. Une fièvre peut se déclarer avant l'apparition de l'éruption cutanée grave			✓
<b>Pleurésie</b> (accumulation de liquide dans les poumons) : toux sèche, douleur à la poitrine, difficulté à respirer			✓
<b>Aggravation de la colite ulcéreuse</b> : aggravation de la douleur ou des crampes abdominales ou de la diarrhée		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

SALOFALK doit être conservé en dessous de 25°C. Éviter l'exposition directe à la chaleur, à la lumière et à l'humidité. Peut être réfrigéré.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

NOTE: Lors d'un contact direct, SALOFALK peut tacher différentes surfaces, y compris mais sans s'y limiter, les tissus, les revêtements de sol, les surfaces peintes, le marbre, le granit, le vinyle et l'émail.

**Pour en savoir plus sur SALOFALK :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.allergan.ca](http://www.allergan.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-668-6424.

Le présent feuillet a été rédigé par Aptalis Pharma Canada ULC.

Dernière révision le 24 novembre, 2021.