

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSALOFALK^{MD}

Suppositoires de mésalamine
à 500 mg et 1000 mg

ANTI-INFLAMMATOIRE DU TRACTUS
GASTRO-INTESTINAL INFÉRIEUR

A07EC02

APTALIS PHARMA CANADA INC.
597, boulevard Laurier
Mont-Saint-Hilaire (Québec) J3H 6C4

Date de préparation :
le 30 décembre 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 178877

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ	13
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ÉTUDES CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	16
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

PrSALOFALK^{MD}

Suppositoires de mésalamine
à 500 mg et 1000 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédient non médicinal d'importance clinique
Rectale	Suppositoires à 500 mg et 1000 mg	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les suppositoires SALOFALK^{MD} (suppositoires de mésalamine) à 500 mg et 1000 mg sont indiqués :

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

Personnes âgées

Aucune étude clinique sur les suppositoires SALOFALK^{MD} à 500 mg et 1000 mg n'a été menée auprès des personnes âgées.

Enfants

L'information concernant l'innocuité et l'efficacité des suppositoires SALOFALK^{MD} 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. Les suppositoires SALOFALK^{MD} ne doivent pas être administrés à des enfants de moins de 2 ans.

CONTRE-INDICATIONS

SALOFALK^{MD} (suppositoires de mésalamine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) et/ou une insuffisance hépatique sévère (voir section MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).
- Patients qui présentent une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants du produit ou de son contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- Patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodéal connu.
- Patients présentant une obstruction des voies urinaires.
- Enfants de moins de 2 ans.

Les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux salicylates, notamment l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin^{MD}), peuvent aussi présenter une hypersensibilité à ce médicament.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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 mésalamine/5-ASA. Par conséquent, SALOFALK^{MD} (suppositoires de mésalamine) est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir Contre-indications). Chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée de la fonction hépatique, il faut être prudent et SALOFALK^{MD} (suppositoires de mésalamine) ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu surpasse clairement les risques pour les patients.

Chez les patients présentant des saignements ou des troubles de la coagulation, ainsi que chez les femmes enceintes et celles qui allaitent, SALOFALK^{MD} (suppositoires de mésalamine) 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^{MD}.

L'administration concomitante de mésalamine peut accroître le risque de myélosuppression chez les patients traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine¹⁻³.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des 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

Cancérogénèse et mutagenèse

Les résultats des études de cancérogénèse chez les animaux et les tests de mutagenicité ont été négatifs (voir TOXICOLOGIE)⁴.

Effets cardiovasculaires

Des effets secondaires cardiaques, notamment la péricardite et la myocardite, ont été rapportés lors de l'utilisation de la mésalamine⁵.

Des cas de péricardite ont aussi été signalés à titre de 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^{6,7}.

Effets sur le tractus gastro-intestinal

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 %])⁸ 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.

Effets sur la 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 prodrogues. SALOFALK[®] (suppositoires de mésalamine) est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir section CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients présentant une dysfonction rénale légère à modérée, une attention particulière doit être exercée et SALOFALK (suppositoires de mésalamine) ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu surpasse les risques.

Les patients traités par la mésalamine, en particulier ceux qui sont atteints d'une néphropathie préexistante, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en effectuant des analyses d'urine et des 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/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).

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 cessé immédiatement. Il faut réévaluer les antécédents d'intolérance à la sulfasalazine du patient, s'il y a lieu. 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 posologie. 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 en effectuant des analyses d'urine et des dosages de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique.

Populations particulières

Femmes enceintes

SALOFALK^{MD} 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^{1,9}.

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

Femmes qui allaitent

Aucune étude clinique n'a été effectuée chez les femmes qui allaitent. SALOFALK^{MD} doit être administré aux femmes qui allaitent seulement si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte nettement sur les risques pour le nourrisson. La mésalamine et son principal métabolite, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique, sont excrétés dans le lait maternel⁹⁻¹². La concentration de mésalamine est beaucoup plus faible dans le lait maternel que dans le sang de la mère, mais les concentrations du métabolite 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^{1,13-15}.

Enfants

L'information concernant l'innocuité et l'efficacité des suppositoires SALOFALK^{MD} chez les enfants est limitée.

SALOFALK^{MD} ne doit pas être administré à des nourrissons et à des enfants de moins de 24 mois.

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées dans un sous-groupe de patients ayant des antécédents connus de réactions allergiques à la sulfasalazine, comprenant une éruption cutanée¹⁶⁻¹⁹, de la pyrexie¹⁶⁻¹⁹ et des étourdissements^{16,18}. Ces réactions surviennent au début du traitement et disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement^{16,17}.

Les autres réactions d'hypersensibilité rapportées lors de l'administration de la mésalamine comprennent la pancréatite aiguë^{19,20}, l'hépatite¹⁹, 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'intestin²².

Comme pour tous les produits à base de 5-AAS, des cas d'exacerbation de la colite ulcéreuse caractérisés par des crampes¹⁸, une douleur abdominale aiguë¹⁸⁻²⁰ et de la diarrhée^{18,19,21} ont été rapportés avec la mésalamine.

D'autres effets indésirables ont été rapportés moins fréquemment, entre autres les céphalées^{18,19,21,23}, les flatulences¹⁸, les nausées^{18,19,21,23} et l'alopecie^{17,18}. La reprise du traitement n'est cependant pas toujours associée à une récurrence de l'alopecie. Des publications font état de cas d'anémie aplasique avec la mésalamine, sans toutefois préciser la présentation utilisée.

Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés lors de ces études peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour estimer leurs taux.

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

CLASSE PAR SYSTÈME, APPAREIL OU ORGANE Terme préconisé	SALOFALK^{MD} n = 841 %	Placebo n = 176 %
Troubles cardiaques		
Péricardite	0,1	0,0
Troubles gastro-intestinaux		
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
Troubles généraux et au site d'administration		
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
Infections et infestations		
Grippe	5,2	0,5
Infection des voies urinaires	0,5	2,2
Infection des voies respiratoires supérieures	0,1	0,5
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os		
Arthralgie	2,0	1,1
Dorsalgie	1,3	0,5
Troubles du système nerveux		
Céphalées	6,7	11,3
Étourdissements	1,7	2,8
Insomnie	0,1	1,7
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur pharyngolaryngée	2,0	2,8
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	2,8	2,2
Rougeurs	2,2	5,1
Prurit	1,1	0,5
Alopécie	0,8	1,1

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation des suppositoires SALOFALK^{MD}. 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 cardiaques : myocardite, péricardite

Troubles oculaires : œdème oculaire

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

Troubles généraux et au site d'administration : douleur, fatigue, pyrexie, résidus médicamenteux

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, éruption cutanée, érythème, prurit, urticaire

Les événements indésirables suivants ont été observés pendant la période d'utilisation qui a suivi l'homologation des produits contenant de la mésalamine :

Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique : agranulocytose

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Une interaction entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicyles (y compris la mésalamine) peut accroître le risque de leucopénie¹⁻³. Des interactions potentielles avec d'autres médicaments peuvent survenir (voir Interactions médicament-médicament).

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 élucidé¹⁻³.

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 folique²⁴.

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^{1,25}.

Les interactions médicament-aliment et médicament-plante médicinale n'ont pas été évalués.

Effets du médicament - Essais 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

Le patient s'administre lui-même les suppositoires rectaux SALOFALK^{MD} à 500 mg 2 ou 3 fois par jour et les suppositoires rectaux SALOFALK^{MD} 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.

Dose oubliée

Si le patient omet une dose de SALOFALK^{MD}, 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^{MD} en même temps pour compenser la dose omise.

Administration

Le patient s'administre lui-même les suppositoires SALOFALK^{MD}, 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.

SURDOSAGE

Il n'y a 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.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 activés²⁶.

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 inflammatoire²⁶⁻³². Le 5-AAS prévient l'accumulation du thromboxane B₂ et de la 6-céto-prostaglandine F1²⁷. 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⁺³³. Il a aussi été établi que la sulfasalazine et le 5-AAS entravent la migration des polynucléaires, probablement

en inhibant la lipoxigénase³², 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 lipoxigénase²⁶.

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^{26,32,34}. Des métabolites réactifs de l'oxygène sont produits lors de l'activation des phagocytes et du métabolisme de l'acide arachidonique³⁵. Le 5-AAS exerce un effet antioxydant proportionnel à la dose³⁵, lequel permet de piéger les radicaux libres dérivés de l'oxygène produits par les phagocytes activés^{26,36}. 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 intramembranaire³⁷. Enfin, le 5-AAS inhibe aussi la formation des éicosanoïdes et des cytokines^{26,36}.

Pharmacodynamie

Les suppositoires SALOFALK^{MD} contiennent de la mésalamine (acide 5-aminosalicylique, 5-AAS), le principe actif du promédicament sulfasalazine^{17,38-42}. 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 prostaglandines²⁷⁻³², en entravant la synthèse des leucotriènes et la migration consécutive des leucocytes^{27,28}, et en agissant comme un puissant capteur de radicaux libres²⁶. Quel que soit son mode d'action, le 5-AAS semble exercer une action plutôt topique que générale⁴³. 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.

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 %^{40,44}. 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 %)⁴⁵. 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^{9,38}. Le seul métabolite important du 5-AAS identifié chez l'humain est le N-acétyl-5-AAS³⁸. 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'équilibre⁴⁵.

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

Excrétion

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, ≤ 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, ≤ 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)⁴⁵.

CONSERVATION ET STABILITÉ

SALOFALK^{MD} (suppositoires de mésalamine, acide 5-aminosalicylique, 5-ASA) doit être conservé en dessous de 25°C (77°F). Peut être réfrigéré. Éviter l'exposition directe à la chaleur, à la lumière et à l'humidité.

DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANIPULATION

Lors d'un contact direct, SALOFALK^{MD} (suppositoires de mésalamine) 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.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque suppositoire SALOFALK^{MD} de forme cylindro-ogivale, lisse et de couleur brun roux pâle à gris renferme 500 mg ou 1000 mg de mésalamine (acide 5-aminosalicylique). Ils sont

offerts en boîtes de 30 suppositoires sous plaquettes alvéolées de 6. Ingrédient non médicinal : Witepsol H-15 (glycéride utilisé comme excipient dans les suppositoires). SALOFALK^{MD} (suppositoires de mésalamine) ne contient pas de gluten ni de phtalates.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

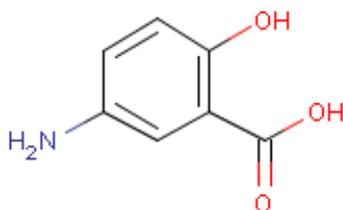
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acide 5-aminosalicylique, mésalamine

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

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_7H_7NO_3$ 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

ÉTUDES CLINIQUES

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.

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^e 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^{re} 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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.

Études chez les humains

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité à long terme

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)⁴⁶.

Études de cancérogénèse

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^{MD} 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.

Études sur la mutagenèse

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 mutagénicité⁴.

Études sur la reproduction

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^{MD}) 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/kg⁴⁷⁻⁴⁹.

Diener et ses collaborateurs⁵⁰ 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^e 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.

RÉFÉRENCES

1. MICROMEDEX[®] : mésalazine. Évaluations DRUGDEX[®]. Avril 2010.
2. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, Mays DC, Loftus EV, *et al.* Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49(5):656-64.
3. Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager JP, Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: An in vivo study with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Therap* 2002; 16(1):79-85.
4. Witt KL, Bishop JB, McFee AF, Kumaroo V. Induction of chromosomal damage in mammalian cells in vitro and in vivo by sulfapyridine or 5-aminosalicylic acid. *Mutat Res* 1992; 283(1):59-64.
5. Amin HE, Della Siega AJ, Whittaker JS, Munt B. Mesalamine-induced chest pain: A case report. *Can J Cardiol* 2000; 16(5):667-9.
6. Stasinopoulou P, Kaziani A, Mantzaris G, Roussos A, Skoutelis A. Parallel manifestation of Crohn's disease and acute pericarditis: A report of two cases. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1123-25.
7. Cappell MS, Turkieh A. Chronic pericarditis and pericardial tamponade associated with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53:149-54.
8. Singleton JW, Law DH, Kelley ML, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: Adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979; 77(4Pt 2):870-82.
9. Christensen LA. 5-Aminosalicylic acid containing drugs. Delivery, fate and possible clinical implications in man. *Dan Med Bull* 2000; 47(1):20-41.
10. Klotz U, Haring-Kaim A. Negligible excretion of 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1993; 342(8871):618-9.
11. Jenss H, Weber P, Hartmann F. 5-Aminosalicylic acid and its metabolite in breast milk during lactation. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(3):331.
12. Silverman DA, Ford J, Shaw I, Probert C. Is mesalazine really safe for use in breastfeeding mothers? *Gut* 2005; 54:169-73.

13. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1393-9.
14. Nelis GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1989; 1(8634):383.
15. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776-89.
16. Campieri M., Lanfranchi G, Brignola C, Bazzocchi G, Minguzzi MR, Calari M. 5-aminosalicylic acid as rectal enema in ulcerative colitis patients unable to take sulfasalazine. *Lancet* 1984; 1(8373):403.
17. Campieri M, Lanfranchi GA, Brignola C, Bazzocchi G, Minguzzi MR, Giochetti P. High-dose 5-aminosalicylic acid enemas in the treatment of ulcerative colitis. *Intern Med Specialist* 1984; 5:164-171.
18. Young BA, McLeod RS, Cohen Z. Exacerbation of ulcerative colitis following administration of 5-ASA enemas. *Can J Gastroenterology* 1989; 3(2):50-2.
19. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: A randomised trial. *Br Med J* 1989; 298(6666):82-86.
20. Sachedina B, Saibil F, Cohen LB, Whitley J. Acute pancreatitis due to 5-aminosalicylate. *Ann Intern Med* 1989; 110(6):490-2.
21. May B. Treatment of chronic inflammatory bowel diseases. A study of mesalazine under conditions of practice with more than 1700 patients. *Münch Med Wschr* 1987; 129(43):786-9 (publié en allemand).
22. Welte T, Hamm H, Fabel H. Mesalazine alveolitis. *Lancet* 1991; 338:1273.
23. Dew MJ, Hughes P, Harries AD, Williams G, Evans BK, Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 1982; 285(6347):1012, 1355.
24. Malonne H, Fontaine J. Drug interactions: II. Interactions encountered in digestive diseases. *J Pharm Belg* 1997; 52(2):65-68.
25. Organisation mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 1998; 73:241-8. www.who.int/docstore/wer/pdf/1998/wer7332.pdf.

26. Ahnfelt-Ronne I, Nielsen OH. The antiinflammatory moiety of sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid is a radical scavenger. *Agents and Actions* 1987; 21(1-2):191-4.
27. Ligumsky M, Karmeli F, Sharon P, Zor U, Cohen F, Rachmilewitz D. Enhanced thromboxane A2 and prostacyclin production by culture rectal mucosa in ulcerative colitis and its inhibition by steroids and sulfasalazine. *Gastroenterology* 1981; 81:444-9.
28. Goldin E, Rachmilewitz D. Prostanoids cytoprotection for maintaining remission in ulcerative colitis. Failure of 15(R), 15-methylprostaglandin E₂. *Digest Dis Sci* 1983; 28(9):807-11.
29. Sharon P, Ligumsky M, Rachmilewitz D, Zor U. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. *Gastroenterology* 1978; 75(4):638-40.
30. Smith PR, Dawson DJ, Swan CH. Prostaglandin synthetase activity in acute ulcerative colitis: Effects of treatment with sulphasalazine, codeine phosphate and prednisolone. *Gut* 1979; 20(9):802-5.
31. Harris DW, Smith PR, Swan CH. Determination of prostaglandin synthetase activity in rectal biopsy material and its significance in colonic disease. *Gut* 1978; 19(10):875-7.
32. Sircar JC, Schwender CF, Carethers ME. Inhibition of soybean lipoxygenase by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid; a possible mode of action in ulcerative colitis. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(1):170-2.
33. Patterson DJ, Colony PC. Anti-secretory effect of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid in experimental colitis. *Gastroenterology* 1983; 1271.
34. Musch MW, Miller RJ, Field M, Siegel MI. Arachidonic acid metabolism and colonic secretion. *Gastroenterology* 1983; 84(5):1062-3.
35. Gionchetti P, Guarnieri C, Campieri M, Belluzzi A, Brignola C, Iannone P, *et al.* Scavenger effect of sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid and olsalazine on superoxide radical generation. *Dig Dis Sci* 1991; 36(2):174-8.
36. Nielson OH, Bouchelouche PN, Berild D, Ahnfelt-Ronne I. Effect of 5-aminosalicylic acid and analogous substances on superoxide generation and intracellular free calcium in human neutrophilic granulocytes. *Scan J Gastroenterol* 1993; 28(6):527-32.

37. Pearson DC, Jourdeuil D, Meddings JB. The anti-oxidant properties of 5-aminosalicylic acid. *Free Radic Biol Med* 1996; 21(3):367-73.
38. Schroder H, Campbell DES. Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13:539-51.
39. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2(8044):892-5.
40. van Hees PAM, Bakker JH, van Tongeren JHM. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: A study to determine the active therapeutic moiety of sulfasalazine, in man. *Gut* 1980; 21(7):632-5.
41. Fischer C, Maier K, Stumpf E, von Gaisberg U, Klotz U. Disposition of 5-aminosalicylic acid, the active metabolite of sulphasalazine, in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25(4):511-5.
42. Sutherland LR, Martin F. 5-Aminosalicylic acid enemas in the maintenance of remission in distal ulcerative colitis and proctitis. *Can J Gastroenterology* 1987; 1(1):3-6.
43. Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulfasalazine its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinetic* 1985; 10(4):285-302.
44. Williams CN, Haber G, Aquino JA. Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using ^{99m}Tc-labeled 5-ASA suppositories. *Digestive Diseases and Sciences* 1987; 32(12):71S-75S.
45. Aumais G, Lefebvre M, Tremblay C, Bitton A *et al.* Rectal tissue, plasma and urine concentrations of mesalazine after single and multiple administrations of 500 mg suppositories to healthy volunteers and ulcerative proctitis patients. *Aliment Pharmacol Therap* 2003; 17:93-97.
46. Barnett KC, Joseph EC. Keratoconjunctivitis sicca in the dog following 5-aminosalicylic acid administration. *Human Toxicol* 1987; 6:377-83.
47. Calder IC, Funder CC, Green CR, Ham KN, Tange JD. Comparative nephrotoxicity of aspirin and phenacetin derivatives. *Br Med J* 1971; 4(786):518-21.
48. Calder IC, Funder CC, Green CR, Ham KN, Tange JD. Nephrotoxic lesions from 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 1972; 1:152-4.

49. Calder IC, Williams PJ, Woods RA, Funder CC, Green CR, Ham KN, *et al.* Nephrotoxicity and molecular structure. *Xenobiotica* 1975; 5(5):303-7.
50. Diener U, Tuzek HV, Fischer C, Maier K, Klotz U. Renal function was not impaired by treatment with 5-aminosalicylic acid in rats and man. *Arch Pharmacol* 1984; 326(3):278-82.
51. Hanauer S. Ulcerative Proctitis. *Practical Gastroenterology* 1991; Supplément spécial : 10-14.
52. Schroeder KW. Role of mesalazine in acute and long-term treatment of ulcerative colitis and its complications. *Scan J Gastroenterol* 2002; 37(Suppl. 236):42-7.
53. Williams CN. Efficacy and tolerance of 5-aminosalicylic acid suppositories in the treatment of ulcerative proctitis: A review of two double-blind, placebo controlled trials. *Can J Gastroenterol* 1990; 4(7):472-5.
54. . Bouhanick B. Fauvel J. Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA* 2010; 304: 1898-1901
55. 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.
56. Walsh N. Sulfasalazine induced falsely positive urinary catecholamines, *Rheumatology New* 2006;5(8), 11.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **SALOFALK^{MD}**
Suppositoires de mésalamine
à 500 mg et 1000 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur SALOFALK^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

Les suppositoires SALOFALK^{MD} à 500 mg ou 1000 mg sont utilisés dans le traitement de la rectite ulcéreuse (inflammation du rectum) et comme traitement d'appoint de la colite ulcéreuse distale plus étendue (inflammation de la paroi qui tapisse l'intérieur du côlon et du rectum).

Effets de ce médicament

On présume que SALOFALK^{MD} agit en interférant sur l'activité de certains médiateurs de l'inflammation (p. ex., les prostaglandines), ce qui contribue à réduire l'inflammation (enflure et douleur) au niveau du rectum et de la partie inférieure du côlon.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

SALOFALK^{MD} ne doit pas être utilisé si :

- Vous avez une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1.73 m²) et/ou une insuffisance hépatique sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Vous êtes allergique à la mésalamine ou à l'un des ingrédients de la préparation (voir Ingrédients non médicinaux)
- Vous avez une sensibilité aux salicylates, tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirin^{MD}).
- Vous avez un ulcère de l'estomac ou de l'intestin grêle.
- Vous avez une obstruction des voies urinaires.
- Le patient est un enfant de moins de 2 ans.

Ingrédient médicinal

SALOFALK^{MD} contient de la mésalamine, aussi appelée acide 5-aminosalicylique, 5-AAS ou mésalazine.

Ingrédients non médicinaux

Les suppositoires SALOFALK^{MD} contiennent du Witepsol H-15 (glycéride utilisé comme base pour former les suppositoires). Les suppositoires SALOFALK^{MD} ne contiennent pas de gluten ni de phtalate.

Présentation

Les suppositoires SALOFALK^{MD} à 500 mg ou 1000 mg sont offerts en boîtes de 30 sous plaquettes alvéolées de 6.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SALOFALK^{MD} si :

- 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-ASA ou de la mésalazine (= mésalamine).
- Vous avez des troubles de la fonction hépatique légers à modérés. Votre médecin décidera si ce produit est bon pour vous.
- Vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique à la mésalamine (5-ASA), à la sulfasalazine (SAS), aux salicylates (Aspirin^{MD})
- Vous avez une maladie rénale.
- Vous avez des saignements ou des troubles de la coagulation.
- Votre médecin vous a dit que le taux d'azote uréique dans votre sang est supérieur aux valeurs normales (évaluation de la fonction rénale).
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez. La mésalamine est excrétée dans le lait maternel humain. Parlez-en avec votre médecin.

PENDANT votre traitement par SALOFALK^{MD} :

- Cessez le traitement dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de fièvre.

Des tests sanguins et des analyses d'urine seront probablement effectués régulièrement afin de surveiller votre fonction rénale puisque l'utilisation prolongée de SALOFALK^{MD} peut endommager les reins.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

On a rapporté des interactions entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicyles (tel SALOFALK^{MD}).

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).

Des interférences éventuelles avec les mesures, par chromatographie en phase liquide, de la normétanéphrine urinaire ont été observées chez des patients exposés à la sulfasalazine ou à son métabolite, la mésalamine / mésalazine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte

Le suppositoire SALOFALK^{MD} à 500 mg est autoadministré 2 ou 3 fois par jour. Le suppositoire SALOFALK^{MD} à 1000 mg

est autoadministré 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 du suppositoire donne de meilleurs résultats.

Le suppositoire rectal doit être retenu pendant au moins 1 à 3 heures, si possible, pour que le bienfait soit maximal.

Manipulation des suppositoires SALOFALK^{MD}

REMARQUE : Lors d'un contact direct, les suppositoires SALOFALK^{MD} peuvent 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.

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 une manipulation excessive du suppositoire, car il est conçu pour fondre à la température du corps.
- Insérer le suppositoire en commençant par l'extrémité pointue et le pousser délicatement jusqu'à ce qu'il soit complètement inséré dans le rectum.
- Une petite quantité de gel lubrifiant peut être déposée sur la pointe du suppositoire pour faciliter l'insertion.

Surdosage

Si vous croyez que vous avez reçu une trop grande quantité de SALOFALK^{MD}, ou en cas d'ingestion accidentelle, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous avez omis une dose de SALOFALK^{MD}, administrez-la dès que vous réalisez votre oubli, à moins qu'il soit presque temps d'administrer la dose suivante. N'administrez pas 2 suppositoires SALOFALK^{MD} en même temps pour compenser la dose omise.

douloureuse, démangeaisons, démangeaisons anales, diarrhée, douleur, douleur dans le bas du dos, douleur ou gêne abdominale, douleur rectale, écoulement rectal, éruption cutanée, étourdissements, fièvre, flatulences, gêne anorectale, maux de tête, nausées, perte des cheveux, présence de mucus dans les selles, selles fréquentes, toux et vomissements.

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Rare	Douleur thoracique			✓
Fréquence inconnue	Pancréatite (inflammation du pancréas) et symptômes tels que douleur abdominale, nausées, vomissements, fièvre, battements cardiaques rapides et sensation de fatigue			✓
	Réaction allergique (hypersensibilité) et symptômes tels que démangeaisons, éruption cutanée, fièvre, bouche et gorge enflées et difficulté à respirer			✓

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

L'éruption cutanée, la fièvre et les étourdissements sont courants chez les patients allergiques à la sulfasalazine. Cessez le traitement dès l'apparition d'une éruption cutanée et communiquez avec votre médecin.

Une aggravation de la colite ulcéreuse peut survenir et se manifester par les symptômes suivants : crampes ou douleurs (intenses) abdominales ou gastriques et diarrhée.

Les autres effets secondaires rapportés avec les suppositoires SALOFALK^{MD} comprennent : ballonnements, constipation, crampes abdominales, décoloration des selles, défécation

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Myocardite/péricardite (inflammation du muscle cardiaque et de la membrane qui enveloppe le cœur) et symptômes tels que battements cardiaques anormaux, fatigue, fièvre, difficulté à respirer, accumulation de liquide dans les poumons et toux			✓
Troubles du foie et symptômes tels que douleur abdominale intense, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, perte d'appétit, ballonnements et distension			✓
Fréquence inconnue			✓
Syndrome d'intolérance aiguë et symptômes tels que crampes, douleur gastrique, présence de sang dans les selles et selles excessives, fièvre, maux de tête et éruption cutanée			✓
Pneumonie interstitielle (anomalie pulmonaire et tissu cicatriciel) et symptômes tels que difficulté à respirer, toux sèche, fièvre et malaise persistant			✓

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Anémie aplasique (nombre trop faible d'au moins un type de cellules sanguines) et symptômes tels que 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			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de SALOFALK^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les suppositoires SALOFALK^{MD} doivent être conservés en dessous de 25°C (77°F). Éviter l'exposition directe à la chaleur, à la lumière et à l'humidité. Peut être réfrigéré. Garder le médicament hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au 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 de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes prépayées, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration des effets secondaires sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse suivante :
www.aptalispharma.com

Vous pouvez également vous les procurer en communiquant avec le promoteur, Aptalis Pharma Canada Inc., au numéro suivant :
1-800-565-3255

Ce dépliant a été préparé par Aptalis Pharma Canada Inc.
Dernière révision : le 30 décembre 2014

SALOFALK^{MD} est une marque de commerce détenue par Aptalis Pharma Canada Inc.

Aspirin^{MD} est une marque de commerce détenue par Bayer Aktiengesellschaft.

