

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **SALOFALK^{MD}**

Suspension rectale de mésalamine

Suspensions rectales à 2 g/60 g et 4 g/60 g

USP

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 :
23 juillet 1986

Date de révision :
25 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 252276

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

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

TABLE DES MATIÈRES

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

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

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	11
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....	12
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	12
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	13
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	15
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	18
14.1	Études cliniques par indication.....	18
	Colite ulcéreuse	18
15	MICROBIOLOGIE.....	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	19
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SALOFALK^{MD} (suspension rectale de mésalamine) à 4 g/60 g est indiquée :

- dans le traitement de la colite ulcéreuse distale s'étendant jusqu'à l'angle gauche du côlon, y compris dans les cas de colite ulcéreuse distale réfractaire chez les patients qui ne répondent pas aux traitements classiques, et chez les patients allergiques à la sulfasalazine
- comme traitement d'appoint de la colite ulcéreuse distale plus étendue et comme traitement préventif des récurrences de la colite ulcéreuse distale

SALOFALK à 2 g/60 g est indiquée :

- comme traitement préventif des récurrences de la colite ulcéreuse distale

1.1 Enfants

L'information concernant l'innocuité et l'efficacité chez les enfants de SALOFALK à 2 g/60 g et 4 g/60 g 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 présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et / ou une insuffisance hépatique sévère. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS
- patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodénal connu
- patients présentant une obstruction des voies urinaires
- enfants de moins de 2 ans
- patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux salicylates, notamment à l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin^{MD}), peuvent aussi présenter une hypersensibilité à ce médicament

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'information concernant l'innocuité et l'efficacité chez les enfants de SALOFALK à 2 g/60 g et 4 g/60 g est limitée. Par conséquent, ce médicament ne doit être utilisé chez les enfants que dans les cas où des bénéfices évidents sont escomptés.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement de la phase aiguë

- SALOFALK à 4 g/60 g est administrée quotidiennement par le patient durant la phase aiguë de la maladie. En règle générale, une poire de la suspension rectale (4 g d'acide 5-aminosalicylique [5-AAS]) est administrée au coucher et conservée pendant toute la période de repos. Une rétention prolongée de la suspension rectale donne de meilleurs résultats.
- La posologie habituelle chez l'adulte est d'une poire de 4 g/60 g par jour au coucher. On doit évaluer la réponse au traitement et ajuster la posologie en se fondant sur les résultats des examens périodiques, notamment les observations endoscopiques et l'évaluation des symptômes tels que les saignements rectaux, la fréquence des selles et l'état général.
- Le traitement quotidien doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une réponse significative ou d'une rémission.

Prévention des récives

- SALOFALK à 2 g/60 g est administrée quotidiennement par le patient comme traitement préventif des récives; les directives d'administration sont identiques à celles de la suspension rectale de 4 g.
- Si la suspension rectale à 4 g/60 g est utilisée pour prévenir les récives, la posologie peut généralement être réduite à une administration tous les 2 ou 3 jours, selon le degré d'activité de la maladie. L'arrêt soudain du traitement par le 5-AAS n'est pas recommandé. Il est préférable de diminuer la posologie de façon graduelle. La posologie doit être ajustée aux besoins de chaque patient. Un traitement d'entretien est recommandé afin d'éviter les récives. Cependant, si des symptômes tels des saignements rectaux et de la diarrhée réapparaissent, il faut revenir à la posologie de 4 g/60 g/jour.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants moins de 2 ans. Voir [1.1 Enfants](#).

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

SALOFALK à 4 g/60 g est administrée quotidiennement par le patient durant la phase aiguë de la maladie.

SALOFALK à 2 g/60 g est administrée quotidiennement par le patient comme traitement préventif des récives.

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 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration /teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Rectale	Suspensions de mésalamine à 2 g/60 g et 4 g/60 g	acétate de potassium, benzoate de sodium, carbomère, eau purifiée, édétate disodique, gomme de xanthane et métabisulfite de potassium

SALOFALK ne contient pas de gluten ni de phtalates.

Chaque poire est offerte dans un conditionnement facilitant l'autoadministration par voie rectale et la mise au rebut. Un capuchon amovible protège l'embout prélubrifié de la poire jusqu'au moment de l'administration. Lorsque le patient presse la mince paroi de la poire compressible, une valve antiretour permet à la suspension de s'écouler à travers l'embout dans le rectum.

Chaque format d'emballage contient 7 poires.

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 les bénéfices attendus surpassent nettement 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.

Cancérogenèse et mutagenèse

Les résultats des études de cancérogénicité chez les animaux et les tests de mutagénicité 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-Johnsons (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. Si le nourrisson est atteint d'une diarrhée, l'allaitement doit être interrompu. Des cas de diarrhée chez les nourrissons allaités exposés à la mésalamine ont été signalés.

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

L'information concernant l'innocuité et l'efficacité chez les enfants des suspensions rectales SALOFALK à 2 g/60 g et 4 g/60 g est limitée. Par conséquent, ce médicament ne doit être utilisé chez les enfants que dans les cas où des bénéfices évidents sont escomptés.

SALOFALK ne doit pas être administré à des nourrissons et à des enfants de moins de 2 ans.

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

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante 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 provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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

	SALOFALK N=841 (%)	Placebo N=176 (%)
Troubles cardiaques		
Péricardite	0,1	0,0
Troubles gastro-intestinales		
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 anale	0,5	1,7
Pancréatite	0,1	0,0
Aggravation de la maladie	0,1	0,0
Troubles généraux et atteintes 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 et atteintes du tissu conjonctif		
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 médiastinales		
Douleur pharyngolaryngée	2,0	2,8
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	2,8	2,2
Rougeurs	2,2	5,1
Prurit	1,1	0,5
Alopécie	0,8	1,1

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Sans objet.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sans objet.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet.

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 hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose

Troubles cardiaques : myocardite

Troubles gastro-intestinales : constipation, crampes abdominales, diarrhée, douleur abdominale (haute, basse), flatulences, gêne abdominale, selles décolorées (pâles), ténésme rectal

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

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : cervicalgie, dorsalgie

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées

Troubles rénaux et urinaires : chromaturie, néphrolithiase

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : alvéolite interstitielle, pleurésie, pneumonie à éosinophiles, réactions pulmonaires allergiques et fibreuses

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée (érythémateuse, papuleuse), nécrolyse épidermique toxique (NET), photosensibilité, prurit, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique), urticaire

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

Affections 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](#).

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Une interaction entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicylates, 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 sulfonyles. Il existe également un risque d'interactions avec les dérivés coumariniques, le furosémide, le méthotrexate, le probénécide, la rifampicine, la spironolactone et la sulfinpyrazone. 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. Le 5-AAS prévient l'accumulation du thromboxane B₂ et de la 6-céto-prostaglandine F₁. 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⁺. 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

Les suspensions rectales 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 entravant 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.

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 du 5-AAS (mésalamine) administré par voie rectale est faible comme le montre la récupération urinaire de la dose administrée de 5 à 35 %. En revanche, l'absorption dans la circulation générale du 5-AAS libre après une administration par voie orale est élevée et l'absorption dans l'intestin grêle est rapide. L'administration par voie orale peut par contre être liée à une efficacité topique réduite dans la portion distale de l'intestin. Le 5-AAS administré par voie rectale agit localement dans le segment rectosigmoïde du côlon. Des doses satisfaisantes (suspension rectale de mésalamine à 4 g) ont atteint l'angle gauche du côlon.

Distribution

L'administration par voie rectale permet au 5-AAS libre de cibler directement les sites d'inflammation dans les muqueuses du rectum, du côlon sigmoïde et du côlon descendant. Le 5-AAS libre présent dans la lumière du tractus intestinal est capté par les cellules de la muqueuse où il est acétylé et transformé en acide N-acétyl-5-aminosalicylique (N-acétyl-5-AAS) inactif. Le 5-AAS libre et son métabolite inactif, le N-acétyl-5-AAS, sont décelables dans le plasma de 1 à 2 heures après une administration par voie rectale.

Métabolisme

Le 5-AAS est métabolisé par acétylation. Le seul métabolite important du 5-AAS identifié chez l'humain est le N-acétyl-5-AAS. Le 5-AAS libre et son métabolite inactif, le N-acétyl-5-AAS, sont décelables dans le plasma de 1 à 2 heures après une administration par voie rectale. Les concentrations plasmatiques sont généralement faibles et ne dépassent pas un taux sérique maximal d'environ 10 µg/ml lorsque le 5-AAS est administré par voie rectale à une posologie pouvant atteindre 4 g par jour. Les concentrations plasmatiques maximales ($2,6 \pm 2,3$ µg/ml) du 5-AAS à la suite de l'administration par voie rectale d'une dose de 4 g sont atteintes en de 3 à 6 heures. Par conséquent, les concentrations plasmatiques sont négligeables environ 24 heures après l'administration. À la suite de son absorption au niveau de la muqueuse intestinale, le 5-AAS passe dans le foie où a lieu une acétylation additionnelle. Ces résultats concordent avec les données de l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques du 5-AAS et de ses métabolites lors d'études utilisant des présentations solides administrées par voie orale. Au cours de ces études, il a été établi que le 5-AAS et son métabolite, le N-acétyl-5-AAS, ont une courte demi-vie ($t_{1/2}$) sérique, soit 0,5-1,5 heure et 5-10 heures, respectivement. Le 5-AAS est absorbé partiellement et excrété rapidement ($t_{1/2} = 0,4-2,4$ heures) et se retrouve en partie sous forme inchangée dans les fèces.

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

Élimination

Le 5-AAS est excrété par les reins dans l'urine sous forme libre (5-AAS) et sous forme acétylée (N-acétyl-5-AAS). L'excrétion urinaire du médicament absorbé est rapide, surtout sous la forme du métabolite acétylé. Le taux de récupération urinaire varie entre 8 et 17 % de la dose administrée par voie rectale. Le médicament non absorbé est excrété dans les fèces sous forme libre et sous forme acétylée.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

SALOFALK est conditionné dans un emballage en aluminium. SALOFALK doit être conservé à

température ambiante, à moins de 25 °C de préférence. La date de péremption et le numéro de lot sont imprimés sur la base du contenant.

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

La couleur de la suspension SALOFALK peut varier du blanc cassé au brun. L'exposition à l'air peut foncer le produit. 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

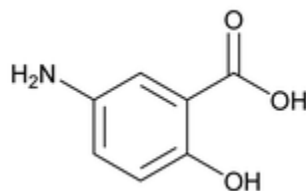
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acide 5 aminosalicilyque, mésalamine

Nom chimique : acide 5 aminosalicilyque (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 2 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur la colite ulcéreuse

Nº d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (année)	Sexe
1	étude de 6 semaines, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	4 g, suspension rectale	n = 59 4 g: n=29 Placebo: n=30	4 g: 40 Placebo: 36	4 g: [17 M/ 12 F] Placebo: [14 M/ 16 F]
2	étude de 6 mois à répartition aléatoire et à double insu	2 g et 4 g, suspension rectale	2 g: n=15 4 g: n=14	2 g: 39 4 g: 37.2	2 g: [5 M/ 10 F] 4 g: [7 M/ 7 F]

Étude 1 : Au cours d'une étude de 6 semaines, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et menée auprès de 59 patients atteints de colite ulcéreuse, Sutherland et ses collaborateurs ont démontré l'innocuité et l'efficacité de la suspension rectale de mésalamine à 4 g. La population à l'étude était composée de patients externes âgés de 18 ans ou plus atteints de colite ulcéreuse touchant entre 5 et 50 cm de côlon en continu depuis l'anus, la présence de cette affection ayant été confirmée par sigmoïdoscopie et des biopsies réalisées dans une zone où la maladie est en évolution et au-dessus de sa limite. Les patients devaient également totaliser un score minimum de 3 sur les 12 points que comprend l'échelle de l'indice d'activité de la maladie.

L'efficacité et l'innocuité des suspensions rectales de mésalamine à 2 g/60 g et 4 g/60 g utilisées en vue de maintenir la rémission de la maladie ont été évaluées dans le cadre d'une autre étude (Étude 2) de 6 mois à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 29 patients atteints de colite ulcéreuse. Avant leur admission à l'étude, les patients avaient participé à une étude contre placebo utilisant la suspension rectale de mésalamine et avaient présenté une réduction significative de l'activité de la maladie ou étaient en rémission. Les patients présentaient un score maximum de 4 sur une échelle d'activité de la maladie comportant 12 points.

Dans les deux études, les femmes enceintes ainsi que les patients ayant des antécédents d'allergie aux salicylates, ayant subi une résection intestinale ou présentant une affection hépatique ou rénale significative sur le plan clinique étaient exclus. Les plans des deux études sont présentés dans le Tableau 2.

Résultats de l'étude

Une diminution significative des symptômes de la maladie a été notée dans le groupe mésalamine ($p < 0,0001$) comparativement au groupe placebo après 6 semaines de traitement. Le score moyen à l'indice d'activité de la maladie (DAI pour *disease activity index*) a diminué de 75 % dans le groupe mésalamine comparativement à 32 % dans le groupe placebo ($p < 0,05$). La suspension rectale a été bien tolérée, les effets secondaires ayant été peu nombreux et peu importants.

On a observé des réductions additionnelles significatives du score DAI dans les 2 groupes mésalamine au cours des 3 premiers mois de traitement ($p < 0,001$). Aucune différence significative quant aux scores DAI n'a été notée entre les évaluations du 3^e et du 6^e mois et entre les posologies de 2 g/60 g et de 4 g/60 g/jour. Au cours de cette étude de 6 mois, 2 patients ayant reçu la dose de 2 g/60 g et 3, celle de 4 g/60 g, ont présenté une récurrence. Les taux de récurrences n'étaient pas significativement différents.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 plus haute 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 doses 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 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 embryotoxique et tératogène 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/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^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 réaction toxique chez les chiens. 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 présente 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^{MD}**

Suspension rectale de mésalamine

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 à 4 g/60 g est utilisé pour traiter une affection appelée colite ulcéreuse distale (inflammation de la paroi qui tapisse l'intérieur du côlon et du rectum). Il peut également être utilisé pour empêcher que les symptômes de la maladie ne réapparaissent. SALOFALK à 4 g/60 g peut être utilisé en association avec d'autres médicaments.

La dose plus faible, soit SALOFALK à 2 g/60 g, peut être utilisée pour empêcher que les symptômes de la colite ulcéreuse distale ne réapparaissent.

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 : acétate de potassium, benzoate de sodium, carbomère, eau purifiée, édétate disodique, gomme de xanthane et métabisulfite de potassium.

SALOFALK ne contiennent pas de gluten ni de phtalate.

SALOFALK se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Suspensions rectales à 2 g/60 g et 4 g/60 g

N'utilisez pas SALOFALK dans les cas suivants :

- vous êtes un patient ayant des problèmes de rein (troubles rénaux) et / ou de foie (troubles hépatique) 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^{MD});
- 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 (éruption 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 légers à modérés de la fonction hépatique. Votre professionnel de la santé déterminera si ce produit vous convient;
- vous avez déjà présenté une réaction allergique ou inhabituelle à la sulfasalazine ou aux sulfites;
- 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 sulfonilurées, 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.

Vous obtiendrez les meilleurs résultats si vous allez à la selle immédiatement avant d'utiliser SALOFALK.

1. Préparer le médicament pour l'administration :
 - a) Bien agiter la poire pour que la suspension ait une couleur uniforme.
 - b) Retirer le capuchon protégeant l'embout de la poire. Tenir la poire par le col pour éviter que le médicament ne coule.
2. S'installer dans la bonne position :
 - a) Se coucher sur le côté gauche, la jambe gauche étendue. Plier la jambe droite vers l'avant pour maintenir l'équilibre. Les gauchers peuvent se coucher en position inverse.
 - b) Au lieu de se coucher sur le côté, on peut aussi ramener les genoux contre la poitrine.
3. Administrer le médicament :
 - a) Insérer doucement l'embout lubrifié de la poire dans le rectum, en le pointant légèrement vers le nombril.
 - b) Tenir la poire fermement, puis l'incliner légèrement de sorte que l'embout soit maintenant dirigé vers le dos. Presser doucement la poire afin de libérer le médicament. Exercer sur la poire une pression constante, ce qui permettra d'administrer la presque totalité de la suspension. Après l'administration, retirer et jeter la poire.
 - c) Demeurer dans la même position pendant au moins 30 minutes pour obtenir un effet bénéfique maximal. Dans la mesure du possible, retenir la suspension à l'intérieur pendant toute la nuit.

Dose habituelle :**Lorsque vous avez des symptômes (épisodes aigus) :**

Utilisez une poire de 4 g/60 g par jour au coucher. Gardez le médicament dans votre rectum aussi longtemps que possible, ce qui vous permettra d'obtenir un effet bénéfique maximal.

Votre professionnel de la santé pourrait demander certaines analyses pour voir comment vous répondez au médicament et pour ajuster votre dose au besoin. Ne cessez pas d'utiliser SALOFALK sans en parler d'abord avec lui.

Pour prévenir la réapparition des symptômes (prévention des récurrences) :

Utilisez une poire de 2 g/60 g par jour au coucher pour empêcher que les symptômes ne réapparaissent.

Vous pouvez également utiliser une poire de 4 g/60 g tous les deux ou trois jours, selon l'activité de votre maladie.

Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander une utilisation continue pendant une certaine période de temps afin de prévenir la réapparition des symptômes. Si des symptômes comme des saignements rectaux et la diarrhée réapparaissent, consultez votre professionnel de la santé.

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 :

- coloration anormale des selles
- coloration anormale de l'urine
- toux
- sensation de défécation incomplète
- urticaire
- sensibilité accrue à la lumière du soleil
- présence de résidus du médicament
- douleur au cou
- crampe ou gêne abdominale

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	
RARE			
Douleur thoracique			✓
Calculs rénaux (petites pierres dures qui se forment dans vos reins) : présence de sang dans l'urine, mictions plus fréquentes, douleur		✓	

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	
au dos, dans les côtés de l'abdomen, au ventre ou à l'aîne.			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale, nausées, vomissements, fièvre, battements cardiaques rapides et sensation de fatigue.			✓
Réaction allergique (hypersensibilité) : démangeaisons, éruption cutanée, fièvre, bouche et gorge enflées et difficulté à respirer.			✓
Troubles des reins (inflammation des reins ou insuffisance rénale) : présence de sang dans l'urine, fièvre, diminution ou augmentation du débit urinaire, changement de l'état mental (somnolence, confusion, coma), éruption cutanée, enflure du corps, prise de poids (causée par la rétention des liquides).			✓
Myocardite/ péricardite (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.			✓
Troubles du foie/hépatite (inflammation du foie : douleur abdominale intense, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, perte d'appétit, ballonnements et distension.			✓
Syndrome d'intolérance aiguë : 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) : 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	
Troubles du sang/agranulocytose/anémie aplasique (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.			✓
Pleurésie (accumulation de liquide dans les poumons) : toux sèche, douleur à la poitrine, difficulté à respirer.			✓
Affections cutanées graves : 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.			✓
Aggravation de la colite ulcéreuse : aggravation de la douleur ou des crampes abdominales ou de la diarrhée.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant 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 à la température ambiante, à moins de 25 °C de préférence. La date de péremption et le numéro du lot sont imprimés sur le contenant.

La couleur de la suspension peut varier de blanc cassé à brun. Éviter d'exposer le médicament à la lumière et à l'air.

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

REMARQUE : 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, 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 25 novembre, 2021.