

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSALOFALK^{MD}

Suspensions rectales de mésalamine USP
2 g/60 g et 4 g/60 g

ANTI-INFLAMMATOIRE DU TRACTUS
GASTRO-INTESTINAL INFÉRIEUR

A07EC02

APTALIS PHARMA CANADA ULC
85 Enterprise Blvd. Suite 500
Markham, Ontario
Canada L6G 0B5

Date de préparation :
le 23 juillet 1986

Date de révision :
le 3 avril 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 235411

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
CONSERVATION ET STABILITÉ	15
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ÉTUDES CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	26

PrSALOFALK^{MD}

Suspensions rectales de mésalamine USP
2 g/60 g et 4 g/60 g

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédient non médicamenteux d'importance clinique
Rectale	Suspension à 2 g/60 g et 4 g/60 g	Métabisulfite de potassium <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La suspension rectale 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.

La suspension rectale SALOFALK^{MD} à 2 g/60 g est indiquée :

- comme traitement préventif des récurrences de la colite ulcéreuse distale.

Personnes âgées

Aucune étude clinique sur les suspensions rectales SALOFALK^{MD} à 2 g/60 g et 4 g/60 g n'a été menée auprès des personnes âgées.

Enfants

L'information concernant l'innocuité et l'efficacité chez les enfants des suspensions rectales SALOFALK^{MD} à 2 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. Les suspensions rectales SALOFALK^{MD} ne doivent pas être administrées à des enfants de moins de 2 ans.

CONTRE-INDICATIONS

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

- Patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (DFG<30ml/min/1.73m²) et/ou d'une insuffisance hépatique sévère (voir section MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).
- Patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des composants du médicament 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 avec mésalamine/5-ASA. Par conséquent, SALOFALK (suspensions rectales 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 (suspensions rectales 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} (suspensions rectales de mésalamine) 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^{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.

Cancerogénèse et mutagenèse

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

Effets cardiovasculaires

Des effets secondaires cardiaques, notamment la péricardite et la myocardite, ont été occasionnellement 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[®] (suspensions rectales 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 (suspensions rectales de mésalamine) 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 mésalazine, 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 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 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 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 les bénéfices pour la mère surpassent nettement 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 chez les enfants des suspensions rectales SALOFALK^{MD} à 2 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^{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 suspensions rectales 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

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

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : cervicalgie, dorsalgie

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées

Troubles rénaux et urinaires : chromaturie, néphrolithiase

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée (érythémateuse, papuleuse), prurit, syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique), urticaire

Les événements indésirables suivants ont été observés pendant la période 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 aminosalicylates (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 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 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 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^{1,25}.

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

Intéactions 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^{56,57,58}.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'information concernant l'innocuité et l'efficacité chez les enfants des suspensions rectales SALOFALK^{MD} à 2 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

Dose recommandée et ajustement posologique

Traitement de la phase aiguë

La suspension rectale SALOFALK^{MD} à 4 g/60 g est administrée quotidiennement par le patient durant la phase aiguë de la maladie. En règle générale, une dose unitaire de la suspension rectale (4 g de 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 dose unitaire 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 récurrences

La suspension rectale SALOFALK^{MD} à 2 g/60 g est administrée quotidiennement par le patient comme traitement préventif des récurrences; 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 récurrences, 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 récurrences. 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.

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

La suspension rectale SALOFALK^{MD} à 4 g/60 g est administrée quotidiennement par le patient durant la phase aiguë de la maladie.

La suspension rectale SALOFALK^{MD} à 2 g/60 g est administrée quotidiennement par le patient comme traitement préventif des récurrences.

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 lipoxygénase³², 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 lipoxygénase²⁶.

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 lipoxygénase^{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 suspensions rectales 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 générale⁴⁴.

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 %⁴⁰. 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^{9,39,40}. 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 côlon⁴⁵.

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) inactif⁴⁶. 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^{41,47}.

Métabolisme

Le 5-AAS est métabolisé par acétylation^{9,38}. Le seul métabolite important du 5-AAS identifié chez l'humain est le N-acétyl-5-AAS³⁸. 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^{41,47}. 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^{48,49}. Les concentrations plasmatiques maximales (2,6 ± 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 heures¹⁷. Par conséquent, les concentrations plasmatiques sont négligeables environ 24 heures après l'administration¹⁷. À la suite de son absorption au niveau de la muqueuse intestinale, le 5-AAS passe dans le foie où a lieu une acétylation additionnelle⁴⁶. 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, respectivement⁴⁴. Le 5-AAS est absorbé partiellement et excrété rapidement ($t_{1/2} = 0,4-2,4$ heures^{44,48}) et se retrouve en partie sous forme inchangée dans les fèces⁴⁴.

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

Excrétion

Le 5-AAS est excrété par les reins dans l'urine sous forme libre (5-AAS) et sous forme acétylée (N-acétyl-5-AAS)^{40,46}. 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^{17,45}. Le médicament non absorbé est excrété dans les fèces sous forme libre et sous forme acétylée^{39,40,44}.

CONSERVATION ET STABILITÉ

SALOFALK^{MD} (suspensions rectales de mésalamine) est conditionné dans un emballage en aluminium. SALOFALK^{MD} 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.

DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANIPULATION

Lors d'un contact direct, SALOFALK^{MD} (suspensions rectales 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

Les suspensions SALOFALK^{MD} (suspensions rectales de mésalamine) à 2 et 4 g/60 g sont présentées en doses unitaires. Les ingrédients non médicinaux comprennent : acétate de potassium, benzoate de sodium, carbomère, eau purifiée, édétate disodique, gomme de xanthane et métabisulfite de potassium. SALOFALK^{MD} (suspensions rectales de mésalamine) ne contient pas de gluten ni de phthalates.

Chaque dose unitaire 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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

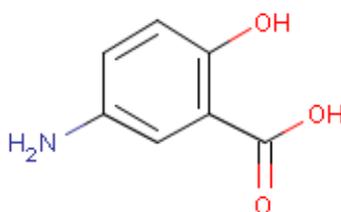
Substance pharmaceutique

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

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. En tout, 29 patients ont reçu le médicament et 30, le placebo. 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 importants⁵⁰.

L'efficacité et l'innocuité des suspensions rectales de mésalamine à 2 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 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. 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 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 différents⁴².

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 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)⁵¹.

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 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/kg⁵²⁻⁵⁴.

Diener et ses collaborateurs⁵⁵ 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 rates 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.

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 aminosallylates: 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. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776-89.
14. 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.
15. Nelis GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1989; 1(8634):383.
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, Whittey 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 cultured 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. *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. Dew MJ, Cardwell M, Kidwai NS, Evans BK, Rhodes J. 5-Aminosalicylic acid in serum and urine after administration by enema to patients with colitis. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35 (5):323-4.
44. Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10(4):285-302.
45. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Brignola C, Tampieri M, Iannone P, *et al.* Role of rectal formulations: Enemas. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25(Suppl. 172):63-5.
46. Schroeder KW. Role of mesalazine in acute and long-term treatment of ulcerative colitis and its complications. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(Suppl. 236):42-7.
47. Bondesen S, Nielsen OH, Jacobsen O, Rasmussen SN, Hanse SH, Halskov S, *et al.* 5-Aminosalicylic acid enemas in patients with active ulcerative colitis. Influence of acidity on the kinetic pattern. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19(5):677-82.
48. Campieri M, Lanfranchi GA, Boschi S, Brignola C, Bazzocchi G, Minguzzi MR, *et al.* Absorption of rectally-administered 5-ASA in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1984; 1039.

49. Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzocchi G, Brignola C, Sarti F, Franzin G, *et al.* Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet* 1981; 2(8241):270-1.
50. Sutherland LR, Martin F. 5-Aminosalicylic acid enemas in treatment of distal ulcerative colitis and proctitis in Canada. *Digestive Diseases and Sciences* 1987; 32(12):64S-66S.
51. Barnett KC, Joseph EC. Keratoconjunctivitis sicca in the dog following 5-aminosalicylic acid administration. *Human Toxicol* 1987; 6:377-83.
52. 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.
53. Calder IC, Funder CC, Green CR, Ham KN, Tange JD. Nephrotoxic lesions from 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 1972; 1:152-4.
54. Calder IC, Williams PJ, Woods RA, Funder CC, Green CR, Ham KN, *et al.* Nephrotoxicity and molecular structure. *Xenobiotica* 1975; 5(5):303-7.
55. 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.
56. Bouhanick B, Fauvel J, Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA* 2010; 304: 1898-1901
57. 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.
58. Walsh N. Sulfasalazine induced falsely positive urinary catecholamines, *Rheumatology New*'52006; (8), 11.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR**

Pr SALOFALK^{MD}
Suspensions rectales de mésalamine USP
2 g/60 g et 4 g/60 g

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

La suspension rectale SALOFALK^{MD} à 4 g/60 g est utilisée dans le traitement de la colite ulcéreuse distale (inflammation de la paroi qui tapisse l'intérieur du côlon et du rectum) et peut aussi être utilisée pour prévenir la réapparition des symptômes de la maladie. La suspension rectale SALOFALK^{MD} à 4 g/60 g peut être utilisée en association avec d'autres médicaments.

La dose plus faible, soit la suspension rectale SALOFALK^{MD} à 2 g/60 g, peut être utilisée pour prévenir la réapparition des symptômes de la colite ulcéreuse distale.

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 <30ml/min/1.73m²) 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 INGREDIENTS NON MEDICINAUX).
- 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 médicamenteux

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

Ingrédients non médicamenteux

Les suspensions rectales SALOFALK^{MD} contiennent les ingrédients suivants : acétate de potassium, benzoate de sodium, carbomère, eau purifiée, édétate disodique, gomme de xanthane et métabisulfite de potassium. Les suspensions rectales

SALOFALK^{MD} ne contiennent pas de gluten ni de phtalate.

Présentation

Les suspensions rectales SALOFALK^{MD} à 2 et 4 g/60 g sont présentées en doses unitaires. Chaque dose unitaire 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 vous pressez la mince paroi de la poire compressible, une valve antiretour permet à la suspension de s'écouler à travers l'embout dans le rectum.

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 présenté une réaction allergique ou inhabituelle à la mésalamine (acide 5-aminosalicylique), à la sulfasalazine, aux salicylates (Aspirin^{MD}) ou aux sulfites.
- 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.

Autres mises en garde à connaître :

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 prenez SALOFALK^{MD}. Demandez à votre médecin la quantité d'eau ou d'autres liquides que vous devriez boire.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

On a rapporté des interactions entre l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et les aminosalicylates (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

Traitement de la phase aiguë

La suspension rectale SALOFALK^{MD} à 4 g/60 g est autoadministrée quotidiennement durant la phase aiguë de la maladie. Règle générale, une dose unitaire de la suspension rectale (4 g de 5-AAS) est administrée au coucher et retenue pendant toute la période de repos. Une rétention prolongée de la suspension rectale donne de meilleurs résultats. Jeter toute portion non utilisée.

Prévention des récurrences

La suspension rectale SALOFALK^{MD} à 2 g/60 g est autoadministrée quotidiennement comme traitement préventif des récurrences (réapparition des symptômes); les directives d'administration sont identiques à celles de la suspension rectale de 4 g.

Votre médecin 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 médecin.

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. Ne doublez pas la dose de SALOFALK^{MD} pour compenser la dose omise.

Préparation et administration de la suspension

rectale SALOFALK^{MD}

On obtient de meilleurs résultats lorsque les selles ont été évacuées juste avant l'administration de la suspension.

1. Préparation du médicament pour l'administration

- Bien agiter la poire pour que la suspension soit homogène.
- Retirer le capuchon protégeant l'embout de la poire. Tenir la poire par le col pour éviter que le médicament s'écoule.

2. Position adéquate pour l'administration

- On obtient de meilleurs résultats en se couchant sur le côté gauche, la jambe gauche étendue et la jambe droite fléchie vers l'avant pour maintenir l'équilibre (position inverse pour les gauchers).
- On peut aussi choisir de ramener les genoux contre la poitrine (position genu-pectorale).

3. Administration du médicament

- Insérer doucement l'embout lubrifié de la poire dans le rectum, en le pointant légèrement vers le nombril.
- Tenir la poire fermement, puis l'incliner légèrement de sorte que l'embout soit maintenant dirigé vers le dos. Presser doucement la poire afin d'administrer la plus grande quantité possible de la suspension. Après l'administration, retirer et jeter la poire.
- Demeurer dans la même position pendant au moins 30 minutes pour permettre une distribution appropriée du médicament à l'intérieur de l'intestin. Dans la mesure du possible, retenir la suspension à l'intérieur pendant toute la nuit.

REMARQUE : Lors d'un contact direct, les suspensions rectales 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'email.

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 suspensions rectales SALOFALK^{MD} comprennent : coloration anormale de l'urine, constipation, crampes abdominales, décoloration des selles, démangeaisons, diarrhée, douleur dans le bas du dos, douleur ou gêne abdominale, étourdissements, fièvre, flatulences, maux de tête, perte des cheveux, sensation de défécation incomplète et toux.

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			✓
	Calculs rénaux (petites pierres dures qui se forment dans vos reins) - les symptômes comprennent 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.		✓	
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 : 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 douleur thoracique, 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		✓

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	
Pneumonie interstitielle (anomalie pulmonaire et tissu cicatriciel) et symptômes tels que difficulté à respirer, toux sèche, fièvre et malaise persistant			✓
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			✓

contenant.

La couleur de la suspension peut varier de blanc cassé à brun. Protéger de la lumière et assurer l'étanchéité.

Garder le médicament hors de la portée des enfants.

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 suspensions rectales SALOFALK^{MD} doivent être conservées à la température ambiante, à moins de 25 °C de préférence. La date de péremption et le numéro du lot sont imprimés sur le

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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.allergan.ca

Vous pouvez également vous les procurer en communiquant avec le promoteur, Aptalis Pharma Canada ULC, au numéro suivant : 1-800-668-6424

Ce dépliant a été préparé par Aptalis Pharma Canada ULC.
Dernière révision : le 19 mars 2020
SALOFALK^{MD} est une marque de commerce détenue par Aptalis Pharma Canada ULC, une société affiliée d'Allergan, utilisée sous licence par Allergan Inc.

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

