

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSALOFALK^{MD}

Comprimés de mésalamine à libération retardée USP
500 mg

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 12 juillet 1994

Date de révision :
le 3 avril 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 235406

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ3

 RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT3

 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....3

 CONTRE-INDICATIONS3

 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS4

 EFFETS INDÉSIRABLES7

 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES9

 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION10

 SURDOSAGE11

 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE11

 CONSERVATION ET STABILITÉ13

 PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT14

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES15

 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES15

 ÉTUDES CLINIQUES16

 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE17

 TOXICOLOGIE17

 RÉFÉRENCES20

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR25

PrSALOFALK^{MD}

Comprimés de mésalamine à libération retardée USP
500 mg

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
Orale	Comprimés de 500 mg à libération retardée	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés SALOFALK^{MD} (comprimés de mésalamine à libération retardée) sont indiqués chez les adultes :

- dans le traitement de la colite ulcéreuse en phase aiguë;
- comme traitement préventif des récurrences de la maladie de Crohn à la suite d'une résection intestinale.

Personnes âgées

Aucune étude clinique sur les comprimés SALOFALK^{MD} n'a été menée auprès des personnes âgées.

Enfants

Aucune étude clinique sur les comprimés SALOFALK^{MD} n'a été menée auprès des enfants.

CONTRE-INDICATIONS

SALOFALK^{MD} (comprimés de mésalamine à libération retardée) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1.73 m²) et/ou une insuffisance hépatique sévère (voir section MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).
- Patients qui présentent une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants du produit ou de son contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des cas d'insuffisance hépatique et d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés chez des patients ayant des atteintes hépatiques préexistantes et traités par mésalamine/5-ASA.

Par conséquent, SALOFALK (comprimés de mésalamine à libération retardée) 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 (comprimés de mésalamine à libération retardée) 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} (comprimés de mésalamine à libération retardée) ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu surpasse 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.

Cancérogénèse et mutagenèse

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

Effets cardiovasculaires

Des effets secondaires cardiaques, notamment la péricardite et la myocardite, ont été 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.

En cas de sténose du pylore, la rétention des comprimés SALOFALK^{MD} dans l'estomac peut être prolongée, retardant ainsi la libération de la mésalamine dans le côlon.

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 mésalazine et à ses prodrogues. SALOFALK^{MD} (suspensions rectales de mésalazine) 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^{MD} (suspensions rectales de mésalazine) 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 mésalazine. Une consommation de liquide adéquate est recommandée durant le traitement.

Les patients traités par la mésalazine, 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 mésalazine est essentiellement excrétée par les reins et qu'un traitement prolongé par la mésalazine 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 mésalazine (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 mésalazine 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 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 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'innocuité et l'efficacité du traitement par SALOFALK^{MD} chez les enfants n'ont pas été établies.

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^{19,21}, 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 aiguë^{18,19,21} et de la diarrhée¹⁸⁻²⁰ ont été rapportés avec la mésalamine.

D'autres effets indésirables ont été rapportés moins fréquemment, entre autres les céphalées^{18-20,23}, les flatulences¹⁸, les nausées^{18-20,23} 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 anale	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

Effets indésirables signalés lors de l'utilisation des comprimés SALOFALK^{MD}

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation des comprimés 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 : décoloration de la langue, diarrhée, douleur abdominale (haute, basse), flatulences, gêne abdominale, glossodynie, nausées, œdème de la langue, selles décolorées

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

Effets constatés lors des évaluations : diminution du nombre de spermatozoïdes

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : cervicalgie, dorsalgie

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées

Troubles rénaux et urinaires : chromaturie, néphrite interstitielle, néphrolithiase

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épanchement pulmonaire, pneumonie interstitielle

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, éruption cutanée, érythème, 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 aminosalicyles, y compris la mésalamine, a été rapportée avec la mésalamine administrée par voie orale. Un traitement concomitant par la mésalamine peut accroître le risque de myélosuppression chez les patients traités par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Une augmentation de la concentration du 6-thioguanine nucléotide (6-TGN) dans le sang total a été signalée, bien que le mécanisme de cette interaction n'ait pas encore été élucidé¹⁻³.

La mésalamine peut accroître la toxicité rénale et hématologique du méthotrexate en raison d'un effet additif et d'une diminution de l'absorption de l'acide folique²⁴.

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

Une interaction théorique entre les salicylates et le vaccin contenant le virus varicelle-zona (vaccin contre la varicelle) peut accroître le risque de syndrome de Reye. Par conséquent, l'utilisation de salicylates (y compris la mésalamine) est déconseillée pendant une période de 6 semaines après la vaccination contre la varicelle^{1,25}.

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

Interactions médicament – Essais de laboratoires

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Dans le cadre du traitement de la phase inflammatoire aiguë de la colite ulcéreuse et du traitement préventif des récurrences de la maladie de Crohn chez les adultes, le succès thérapeutique de SALOFALK^{MD} (comprimés de mésalamine à libération retardée) dépend de la prise adéquate et constante du médicament par le patient. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une grande quantité de liquide avant les repas. Ne pas écraser les comprimés.

Dose recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée dans le traitement de la colite ulcéreuse aiguë est de 2 comprimés SALOFALK^{MD} à 500 mg 3 ou 4 fois par jour (dose quotidienne totale chez l'adulte : 3 ou 4 g). Un traitement prolongé peut se révéler nécessaire.

La posologie recommandée chez l'adulte dans le traitement préventif des récurrences de la maladie de Crohn à la suite d'une résection intestinale est de 3 g par jour fractionnés en plusieurs doses. Un traitement prolongé est nécessaire.

Dose oubliée

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

Administration

Le succès thérapeutique dépend de la prise constante des comprimés par le patient. Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide avant les repas. Ne pas écraser les comprimés. L'arrêt soudain du médicament n'est pas recommandé. Un traitement prolongé peut se révéler nécessaire.

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 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^{29,36}.

Pharmacodynamie

Les comprimés SALOFALK^{MD} contiennent de la mésalamine (acide 5-aminosalicylique, 5-AAS), le principe actif du promédicament sulfasalazine³⁸⁻⁴⁰. 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 générale⁴¹.

Pharmacocinétique

Absorption

L'enrobage entérosoluble des comprimés oraux de mésalamine permet aux comprimés de demeurer intacts lorsqu'ils traversent l'estomac, malgré un temps de rétention gastrique moyen de près de 3 heures chez les patients non à jeun. La libération du médicament se fait à un pH de 6,0 aux sites de l'action topique dans le tractus gastro-intestinal inférieur²⁷. La désintégration des comprimés entérosolubles survient généralement dans l'iléon terminal et le côlon proximal, ce qui permet aux patients présentant une atteinte iléale de bénéficier du traitement et aussi d'éviter la plupart des effets secondaires attribués à la fraction sulfapyridine de la sulfasalazine.

Dans le cadre d'une étude croisée visant à déterminer les caractéristiques du transit gastro-intestinal et de la désintégration des comprimés chez des sujets en santé lorsqu'ils étaient à jeun et non à jeun (n = 8), on a noté que les comprimés entérosolubles de mésalamine sortaient de l'estomac plus tardivement en présence d'aliments. La désintégration des comprimés survient généralement environ 5 heures après avoir quitté l'estomac. L'intervalle de temps entre l'administration et la désintégration des comprimés a été plus long chez les sujets non à jeun que chez ceux à jeun. Par contre, aucune différence significative n'a été observée lorsque les sujets étaient à jeun ou non à jeun pour ce qui est du délai avant la désintégration une fois le comprimé sorti de l'estomac. Le temps de rétention gastrique des comprimés ne semble pas avoir eu d'effet sur l'enrobage entérosoluble. Le site où a lieu la désintégration des comprimés dépend cependant de la vitesse du transit intestinal. Ainsi, dans 3 des 4 cas de transit intestinal lent, la désintégration est survenue dans l'iléon; dans 8 cas (50 % des cas; 5 non à jeun et 3 à jeun), la désintégration a eu lieu dans le côlon ascendant; dans 3 cas, elle est survenue au-delà du côlon ascendant (1 non à jeun et 2 à jeun); et dans les 2 autres cas, le site de la désintégration n'a pu être déterminé avec précision⁴².

Dans le cadre d'une étude regroupant 13 patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (colite ulcéreuse : 6 sujets dont 1 cas de colectomie totale; maladie de Crohn : 7 sujets

dont 2 cas d'hémi-colectomie droite), la désintégration des comprimés a eu lieu dans un délai moyen de 3,2 heures après leur sortie de l'estomac. Chez 9 des 11 sujets pour lesquels on a pu déterminer le moment précis de la désintégration, celle-ci avait eu lieu moins de 1 heure avant ou après le temps moyen. Dans l'ensemble, la désintégration des comprimés est survenue dans l'intestin grêle chez plus de 60 % des patients. Par la suite, le contenu du comprimé s'est finalement dispersé dans le côlon où il est demeuré plusieurs heures⁴³.

La biodisponibilité a aussi été confirmée par le dosage de l'acide 5-aminosalicylique dans les effluents de l'iléostomie chez des patients ayant ou non subi une résection de l'intestin grêle et recevant des comprimés entérosolubles de mésalamine. Environ 53 % de la dose de mésalamine étaient décelés dans les effluents.

Les données pharmacocinétiques suggèrent que le 5-AAS (mésalamine) administré par voie orale est partiellement absorbé, excrété rapidement ($t_{1/2} = 0,4-2,4$ heures^{41,44}) et se retrouve en partie sous forme inchangée dans les fèces⁴⁹.

Distribution

Chez les patients atteints d'une colite ulcéreuse évolutive associée à la maladie de Crohn et traités par le 5-AAS à raison de 500 mg administrés par voie orale 3 fois par jour, les concentrations plasmatiques moyennes de 5-AAS et d'acide N-acétyl-5-aminosalicylique (N-acétyl-5-AAS) à l'état d'équilibre étaient de 0,7 et de 1,2 µg/ml, respectivement. Ces concentrations ont été atteintes de 4 à 6 heures après l'administration. Le traitement au moyen d'une dose plus faible (250 mg 3 fois par jour) a donné des concentrations de 0,4 et de 1,0 µg/ml, respectivement^{41,49}.

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 site du métabolisme du 5-AAS n'a pas encore été établi. Le 5-AAS et son principal métabolite, le N-acétyl-5-AAS, ont une courte demi-vie sérique et sont excrétés rapidement. La demi-vie rapportée du N-acétyl-5-AAS est de 5 à 10 heures⁴¹. La demi-vie d'élimination du 5-AAS semble proportionnelle à la dose ($1,4 \pm 0,6$ heure à la posologie de 500 mg 3 fois par jour et de $0,6 \pm 0,2$ heure à celle de 250 mg 3 fois par jour^{41,44}).

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). L'excrétion urinaire du médicament absorbé est rapide, surtout sous la forme du métabolite acétylé. Le taux moyen de récupération urinaire à la suite d'une administration orale de 5-AAS a été estimé à environ 44 %. Le taux de récupération fécale du médicament non absorbé et du métabolite acétylé était de 35 %^{41,44}.

CONSERVATION ET STABILITÉ

SALOFALK^{MD} (comprimés de mésalamine à libération retardée) doit être conservé à

température ambiante contrôlée (15-30 °C). Protéger de la lumière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé SALOFALK^{MD} oblong, biconvexe et ocre renferme 500 mg de mésalamine.

Ingrédients non médicinaux : carbonate de sodium, cellulose microcristalline, cire de carnauba, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycine, hydroxyde de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer, polydiméthylsiloxane, polysorbate, povidone, stéarate de magnésium et talc. SALOFALK^{MD} (comprimés de mésalamine à libération retardée) ne contiennent pas de gluten ni de phthalates.

Les comprimés SALOFALK^{MD} sont offerts en bouteilles de 150 et de 500.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

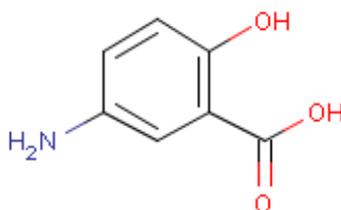
Substance pharmaceutique

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

Colite ulcéreuse

Une étude multicentrique contrôlée par placebo avec groupes parallèles a été menée auprès de 136 patients ambulatoires atteints de colite ulcéreuse. Les patients ont reçu les comprimés SALOFALK^{MD} à raison de 4 g/jour (n = 47) et de 2 g/jour (n = 45), ou un placebo (n = 44), pendant 6 semaines. À la 3^e semaine, l'atteinte des patients du groupe mésalamine à 4 g a été jugée moins grave que celle des patients sous placebo au chapitre des saignements rectaux, de l'aspect de la muqueuse et de l'évaluation globale du médecin relativement à la gravité de la maladie ($p < 0,05$). Bien que l'on ait signalé une amélioration supérieure chez les patients du groupe mésalamine à 2 g comparativement à ceux sous placebo, les différences entre ces 2 groupes n'étaient pas statistiquement significatives. Des différences similaires ont été observées entre les 2 groupes à la 6^e semaine⁴⁵.

Dans le cadre d'une étude de 8 semaines menée à répartition aléatoire et à double insu avec groupes parallèles, on a comparé les comprimés de mésalamine (1,5 g/jour) à la sulfasalazine (3,0 g/jour) chez des patients atteints de colite ulcéreuse d'intensité légère ou modérée. Parmi les 164 patients admissibles à l'analyse de l'efficacité, 87 avaient reçu la mésalamine et 77, la sulfasalazine. Après 4 semaines de traitement, une rémission a été obtenue chez 71 % et 66 % ($p = 0,338$) des patients traités respectivement par la mésalamine et la sulfasalazine, et chez 74 % et 81 % ($p = 0,835$), respectivement, après 8 semaines. Une rémission endoscopique a été signalée après 8 semaines chez 49 % des patients sous mésalamine et 47 % de ceux sous sulfasalazine ($p = 0,272$)¹⁹.

Maladie de Crohn

La prévention des récurrences de la maladie de Crohn après une résection chirurgicale a été évaluée dans le cadre d'une étude contrôlée et à répartition aléatoire au cours de laquelle des patients ont reçu un comprimé de mésalamine à 1,5 g 2 fois par jour ou un placebo. Le traitement a été instauré dans les 8 semaines suivant l'intervention chirurgicale et poursuivi pendant une période pouvant atteindre 72 mois. Les patients ont été évalués annuellement. Une récurrence symptomatique était définie par la présence de symptômes considérés comme étant attribuables à la maladie de Crohn et nécessitant un traitement, et par une confirmation radiologique et endoscopique de la présence de la maladie. Le taux de récurrences symptomatiques dans le groupe de traitement était de 31 % (27 sur 87) contre 41 % (31 sur 76) dans le groupe témoin ($p = 0,031$). Le risque relatif de présenter une récurrence était de 0,628 (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 0,40-0,97) dans le groupe de traitement ($p = 0,039$; test unilatéral) lors de l'analyse des patients retenus en début d'étude, et de 0,532 (IC à 90 % : 0,32-0,87) lors de l'analyse de l'efficacité. Les taux de récurrences selon les évaluations endoscopiques et radiologiques étaient aussi significativement plus faibles, soit un risque de 0,635 (IC à 90 % : 0,44-0,91) selon l'analyse de l'efficacité⁴⁶.

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 altérations de la fonction rénale ne sont envisageables que si le 5-AAS est administré à des posologies équivalentes à une dose unique d'au moins 8 à 10 fois la dose quotidienne chez l'humain.

Études chez les humains

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité à long terme

Les études chez les animaux menées à ce jour ont montré que le rein est le seul organe cible important de la toxicité du 5-AAS chez le rat et le chien. Les lésions causées par des doses élevées de 5-AAS étaient une nécrose papillaire et des lésions multifocales du tubule proximal. Les doses sans effet du 5-AAS administré par voie orale chez le rat pendant 13 semaines ont été de 160 mg/kg/jour chez les femelles et de 40 mg/kg/jour chez les mâles (lésions tubulaires minimales et réversibles). Chez le chien, la dose sans effet a été de 40 mg/kg/jour chez les femelles et les mâles ayant reçu le 5-AAS par voie orale pendant 6 mois. Au cours de cette étude de 6 mois sur la toxicité du 5-AAS administré par voie orale chez le chien, les posologies égales ou supérieures à 80 mg/kg/jour 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/jour⁴⁷.

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 mutagénèse

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

Autres études

Études sur le potentiel néphrotoxique de l'acide 5-aminosalicylique

En raison de sa structure apparentée à celles de la phénacétine, des aminophénols et des salicylates, le 5-AAS a été inclus dans une série de produits évalués à la suite de l'identification d'une néphropathie chez les humains provoquée par des antipyrétiques/analgésiques. Calder et ses collaborateurs ont rapporté qu'en plus d'une nécrose du tubule proximal observée chez des rats ayant reçu de l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin^{MD}) et des dérivés de la phénacétine, le 5-AAS avait entraîné une nécrose papillaire à la suite de l'administration par voie intraveineuse de doses uniques variant de 150 mg/kg à 872 mg/kg⁴⁸⁻⁵⁰.

Diener et ses collaborateurs⁵¹ ont montré que le 5-AAS administré par voie orale à des rats, à raison de 30 et de 200 mg/kg/jour pendant 4 semaines, n'avait pas eu d'effets indésirables sur la fonction rénale ni produit d'altérations histologiques.

Au cours d'une étude de 13 semaines menée chez le rat, on n'a observé aucune lésion rénale avec le 5-AAS administré par voie orale à des posologies pouvant atteindre 160 mg/kg/jour, mais on a noté une nécrose papillaire grave et des lésions du tubule proximal chez la plupart des rats ayant reçu le 5-AAS par voie orale à raison de 640 mg/kg/jour. À la 13^e semaine, les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 160 mg/kg ne présentaient aucune lésion, alors que quelques rats mâles ayant reçu le 5-AAS à raison de 40 mg/kg/jour ont présenté des lésions minimales et réversibles (sans altération de la fonction rénale). L'administration par voie orale de 5-AAS à raison de 40 mg/kg/jour pendant 6 mois n'a pas entraîné de réactions toxiques chez 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.

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):656-664.
3. Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager JP, Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: An in vivo study with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Therap* 2002; 16(1):79-85.
4. Witt KL, Bishop JB, McFee AF, Kumaroo V. Induction of chromosomal damage in mammalian cells in vitro and in vivo by sulfapyridine or 5-aminosalicylic acid. *Mutat Res* 1992; 283(1):59-64.
5. Amin HE, Della Siega AJ, Whittaker JS, Munt B. Mesalamine-induced chest pain: A case report. *Can J Cardiol* 2000; 16(5):667-669.
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; 22:1123-1125.
7. Cappell MS, Turkieh A. Chronic pericarditis and pericardial tamponade associated with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53:149-154.
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):870-882.
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):618-619.
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; 54:169-173.

13. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1393-1399.
14. Nelis GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1989; 1(8634):383.
15. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776-789.
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):50-52.
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. 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):786-789 (publié en allemand).
21. Sachedina B, Saibil F, Cohen LB, Whittey J. Acute pancreatitis due to 5-aminosalicylate. *Ann Intern Med* 1989; 110(6):490-492.
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):191-194.
27. Ligumsky M, Karmeli F, Sharon P, Zor U, Cohen F, Rachmilewitz D. Enhanced thromboxane A2 and prostacyclin production by culture rectal mucosa in ulcerative colitis and its inhibition by steroids and sulfasalazine. *Gastroenterology* 1981; 81:444-449.
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):807-811.
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):638-640.
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):802-805.
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):875-877.
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):170-172.
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):1062-1063.
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):174-178.
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):527-532.

37. Pearson DC, Jourdeuil D, Meddings JB. The anti-oxidant properties of 5-aminosalicylic acid. *Free Radic Biol Med* 1996; 21(3):367-373.
38. Schroder H, Campbell DES. Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13:539-551.
39. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2(8044):892-895.
40. van Hees PAM, Bakker JH, van Tongeren JHM. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: A study to determine the active therapeutic moiety of sulfasalazine, in man. *Gut* 1980; 21(7):632-635.
41. Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulfasalazine its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinetic* 1985; 10(4):285-302.
42. Hardy JG, Healey JNC, Lee SW, Reynolds JR. Gastrointestinal transit of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet. *Aliment Pharmacol Therap* 1987; 1:209-216.
43. Hardy JG, Healey JNC, Reynolds JR. Evaluation of an enteric coated delayed release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Therap* 1987; 1:273-280.
44. Klotz U, Maier K, Fischer C, Bauer KH. A new slow-release form of 5-aminosalicylic acid for the oral treatment of inflammatory bowel disease. *Arzneimittel Forschung* 1985; 35(3):636-639.
45. Sutherland L, Robinson M, Onstad G, et al. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and safety of 5-aminosalicylic acid tablets in the treatment of ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 1990;4:463-467.
46. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 109:404-413.
47. Barnett KC, Joseph EC. Keratoconjunctivitis sicca in the dog following 5-aminosalicylic acid administration. *Human Toxicol* 1987; 6:377-383.
48. Calder IC, Funder CC, Green CR, Ham KN, Tange JD. Comparative nephrotoxicity of aspirin and phenacetin derivatives. *Br Med J* 1971; 4(786):518-521.
49. Calder IC, Funder CC, Green CR, Ham KN, Tange JD. Nephrotoxic lesions from 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 1972; 1:152-154.

50. Calder IC, Williams PJ, Woods RA, Funder CC, Green CR, Ham KN, *et al.* Nephrotoxicity and molecular structure. *Xenobiotica* 1975; 5(5):303-307.
51. Diener U, Tuzcek 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):278-282.
52. Maier K, Fruhmorgen P, Bode J Ch., *et al.* Successful management of chronic inflammatory bowel disease with oral 5-aminosalicylic acid. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110:363-368.
53. International Mesalazine study group. Coated oral 5-aminosalicylic acid versus placebo in maintaining remission of inactive Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Therap* 1990; 4:55-64.
54. Camma C, Guinta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113:1465-1473.
55. Schroeder KW. Role of mesalazine in acute and long-term treatment of ulcerative colitis and its complications. *Scan J Gastroenterol* 2002; 37(Suppl. 236):42-47.
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* 2006; 5(8), 11.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **SALOFALK^{MD}**
Comprimés de mésalamine à libération retardée USP
500 mg

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

Les comprimés SALOFALK^{MD} sont utilisés dans le traitement de la colite ulcéreuse en phase aiguë (inflammation de la paroi qui tapisse l'intérieur du côlon et du rectum) et comme traitement préventif des récurrences de la maladie de Crohn à la suite d'une résection intestinale.

Effets de ce médicament

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

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

- Vous avez une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1.73 m²) et / ou une insuffisance hépatique sévère (voir **Mises en garde et précautions**)
- Vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation (voir **Ingrédients non médicinaux**).
- Vous avez une sensibilité aux salicylates, tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirin^{MD}).
- Vous avez un ulcère de l'estomac ou de l'intestin grêle.
- Vous avez une obstruction des voies urinaires.
- Vous êtes incapable d'avaler le comprimé entier.
- Le patient est un enfant de moins de 2 ans.

Ingrédient médicinal

Les comprimés SALOFALK^{MD} renferment 500 mg de mésalamine, aussi appelée acide 5-aminosalicylique, 5-AAS ou mésalazine.

Ingrédients non médicinaux

Les comprimés SALOFALK^{MD} contiennent les ingrédients suivants : carbonate de sodium, cellulose microcristalline, cire de carnauba, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycine, hydroxyde de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer, polydiméthylsiloxane, polysorbate, povidone, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés SALOFALK^{MD} ne contiennent

pas de gluten ni de phthalates.

Présentation

Les comprimés SALOFALK^{MD} à 500 mg pour administration par voie orale sont présentés sous forme de comprimés entérosolubles (qui ne se dissolvent que dans l'intestin), oblongs et ocres (jaune pâle).

Les comprimés SALOFALK^{MD} à 500 mg sont offerts en bouteilles de 150 et de 500.

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 ou aux salicylates (Aspirin^{MD}).
- Vous avez une maladie rénale.
- Vous avez des saignements ou des troubles de la coagulation.
- Votre médecin vous a dit que le taux d'azote uréique dans votre sang est supérieur aux valeurs normales (évaluation de la fonction rénale).
- Vous présentez une sténose du pylore (ce rétrécissement de l'orifice à la sortie de l'estomac prolonge le séjour de toute substance dans l'estomac). En présence d'une sténose du pylore, le comprimé SALOFALK^{MD} peut mettre plus de temps qu'à l'habitude pour atteindre le côlon.
- 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 colite ulcéreuse en phase aiguë : 2 comprimés SALOFALK^{MD} à 500 mg 3 ou 4 fois par jour.

Traitement préventif des récurrences de la maladie de Crohn à la suite d'une résection intestinale : 3 g par jour fractionnés en plusieurs doses.

Le succès du traitement dépend de la prise constante des comprimés SALOFALK^{MD}. Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide avant les repas. Ne pas écraser les comprimés. L'arrêt soudain du traitement n'est pas recommandé.

Surdosage

Si vous croyez que vous avez pris trop de comprimés de SALOFALK^{MD}, 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}, prenez-la dès que vous réalisez votre oubli, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Ne prenez pas 2 doses de SALOFALK^{MD} en même temps pour compenser la dose omise.

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 comprimés SALOFALK^{MD} comprennent : calculs rénaux, coloration anormale de l'urine, décoloration de la langue, décoloration des selles, démangeaisons, diarrhée, douleur au dos et au cou, douleur ou gêne abdominale, éruption cutanée, étourdissements, fièvre, flatulences, gonflement de la langue, inflammation du muscle cardiaque, maux de tête, nausées, perte des cheveux, sensation de brûlure ou de picotements dans la bouche, sensation de fatigue 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			✓

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 comprimés SALOFALK^{MD} doivent être conservés à température ambiante contrôlée (15-30 °C). Protéger de la lumière. Garder le médicament hors de la portée des enfants.

**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 3 avril 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 Bayer Aktiengesellschaft.