

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrASACOL<sup>MC</sup> 800**

Acide 5-aminosalicylique

Comprimés de mésalamine (libération retardée\*)  
Comprimés à 800 mg, Voie orale

Norme du fabricant

Anti-inflammatoire de la partie basse du tube digestif

Allergan Inc.  
85 Enterprise Blvd, Suite 500  
Markham, Ontario  
L6G 0B5  
[www.allergan.ca](http://www.allergan.ca)

Date d'approbation initiale :  
26 avril 2005

Date de révision :  
le 18 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation: 245722

\* également appelé acide 5-aminosalicylique (5-ASA)

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal	04/2020
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome d'intolérance aiguë	03/2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement	03/2021

## TABLE DE MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DE MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration.....	5
4.4 Dose oubliée.....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
<b>8 EFFECT INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques.....	10
8.3 Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	11
8.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	11
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>13</b>
9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.2 Interactions médicament-médicament.....	13
9.3 Interactions médicament-aliment.....	13
9.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	14
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>14</b>

10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacocinétique.....	14
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>16</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>17</b>
<b>13</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>17</b>
13.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	17
13.2	Résultats de l'étude.....	19
<b>14</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>21</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>23</b>

## PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

ASACOL 800 (comprimés à 800 mg; mésalamine ou acide 5-aminosalicylique) est indiqué pour :

- le traitement de la colite ulcéreuse modérément active.

#### 1.1 Enfants

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

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) est contre-indiqué chez :

- les patients ayant des antécédents de sensibilité aux salicylates;
- les patients présentant une altération grave de la fonction rénale (DFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou une altération grave de la fonction hépatique, ou les deux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénales et Hépatiques/biliaires/pancréatiques);
- les patients présentant un ulcère gastrique ou duodéal;
- les patients présentant une obstruction de l'appareil urinaire;
- les patients incapables d'avaler un comprimé intact;

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Hypersensibilité** : En cas de réactions toxiques ou d'hypersensibilité, l'administration du médicament doit être interrompue. Lors de l'évaluation des complications hépatiques et articulaires, il convient de garder à l'esprit qu'elles sont fréquemment associées à la colite ulcéreuse.
- **Rénales** : Une altération de la fonction rénale, y compris la néphropathie à lésions minimes, la néphrite interstitielle aiguë et chronique et l'insuffisance rénale, a été signalée chez des patients prenant des produits de mésalamine. Asacol 800 (comprimé à 800 mg) est contre-indiqué chez les patients présentant une altération grave de la fonction rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). Il est recommandé que tous les patients subissent une évaluation de la fonction rénale avant d'être traités par Asacol 800 (comprimé à 800 mg) et périodiquement durant le traitement par Asacol 800 (comprimé à 800 mg). Pour les patients présentant une altération légère ou modérée de la fonction rénale, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

L'interruption brusque du traitement avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg) n'est pas recommandée et peut se traduire par une rechute.

L'interchangeabilité entre Asacol (comprimés à 400 mg) et Asacol 800 (comprimés à 800 mg) n'a pas été établie. Pour plus de renseignements sur Asacol (comprimés à 400 mg), veuillez vous reporter à la Monographie d'Asacol (comprimés à 400 mg).

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

**Pour le traitement de la colite ulcéreuse modérément active** : La posologie quotidienne usuelle pour un adulte est de 6 comprimés Asacol 800 (comprimés à 800 mg) par voie orale en doses fractionnées. Asacol 800 (comprimés à 800 mg) peut être administré sans tenir compte des repas.

Pour une autre posologie en cas de colite ulcéreuse modérément active, voir la monographie du produit Asacol (comprimés à 400 mg).

Les patients atteints de colite ulcéreuse doivent être conscients du fait que la colite ulcéreuse ne se guérit que rarement complètement. Il est important que les patients se conforment à la posologie prescrite par leurs médecins; en procédant ainsi, le risque de rechute peut être réduit de façon importante.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### 4.3 Administration

Avalez les comprimés en entier en prenant soin de ne pas en briser l'enrobage extérieur. L'enrobage extérieur est destiné à rester intact pour protéger le principe actif jusqu'à ce qu'il

atteigne l'iléon terminal, au niveau duquel l'enrobage du comprimé se dissout et libère le contenu du comprimé dans l'iléon terminal et le côlon.

Ne prenez Asacol 800 (comprimés à 800 mg) que comme il vous a été prescrit. Ne modifiez pas le nombre des comprimés ou la fréquence de leur ingestion sans consulter au préalable votre médecin.

Des comprimés qui apparaissent intacts ou partiellement intacts peuvent être observés de manière peu fréquente dans les selles. Si ce phénomène se produit de façon répétée, consultez votre médecin.

#### 4.4 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose du médicament, elle doit être administrée dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et revenez à la posologie régulière. Ne pas prendre de double dose.

### 5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'expérience clinique concernant le surdosage avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg). La mésalamine n'est pas métabolisée en salicylates. Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage avec la mésalamine et son traitement est symptomatique et de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
orale	comprimé 800 mg	dioxyde de silice colloïdal, encre noire alimentaire (hydroxyde d'ammonium, alcool butylique, laque en écailles [modifié] en SD-45, propylèneglycol, oxyde de fer noir synthétique), Eudragit®-L (copolymère méthacrylique acide de type A [USP]), Eudragit®-S (copolymère méthacrylique acide de type B [USP]), glycolate d'amidon sodique, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, phtalate de dibutyle, polyéthylène glycol, polyvinylpyrrolidone, stéarate de magnésium et talc

Les comprimés Asacol 800 (comprimés à 800 mg) pour administration orale sont de couleur rouge brun, en forme de capsule, à enrobage entérosoluble, et portent l'inscription « WC 800 » imprimée à l'encre noire.

Chaque comprimé rouge brun à enrobage entérosoluble et en forme de capsule d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) contient 800 mg de mésalamine. Les comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ayant pour cible le côlon sont enrobés d'une résine acrylique spéciale, l'Eudragit®-S (un copolymère méthacrylique acide de type B [USP]), qui se dissout à un pH de 7 ou plus, ce qui retarde la libération de la mésalamine jusqu'à ce que les comprimés aient atteint l'iléon terminal. Un second enrobage entérosoluble qui commence à se dissoudre plus tôt dans le tractus gastro-intestinal est ajouté après l'Eudragit®-S. L'enrobage externe est constitué d'un mélange d'Eudragit®-S et d'une autre résine acrylique, l'Eudragit®-L (copolymère méthacrylique acide de type A [USP]).

Les comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ayant pour cible le côlon sont fournis en flacons de 180 comprimés.

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

Veuillez voir l'encadré «Mises en garde et précautions importantes» au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### **Généralités**

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) et les autres produits renfermant de la mésalamine présentent des différences au niveau de leurs formulations et de leurs caractéristiques de libération susceptibles de conduire à des différences entre les concentrations de mésalamine libérées dans le côlon. S'il est nécessaire de passer d'un produit contenant de la mésalamine à un autre, le prescripteur doit soigneusement évaluer le rapport avantages-risques sur la base de l'état clinique du patient et de toutes les informations disponibles sur les divers produits renfermant de la mésalamine.

### **Syndrome d'intolérance aiguë**

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

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Les données animales précliniques sont fournies à la section TOXICOLOGIE.

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

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

### **Appareil digestif**

L'exacerbation aiguë des symptômes de la colite, caractérisée par des crampes, des douleurs abdominales, des diarrhées sanglantes et parfois de la fièvre, des céphalées, des malaises, des

prurits, des éruptions transitoires et des conjonctivites, a été signalée chez 3 % des patients au cours des essais cliniques contrôlés d'Asacol (comprimés à 400 mg) par rapport à la sulfasalazine. Cette réaction a été signalée après l'initiation du traitement à d'autres produits contenant de la mésalamine et chez 2 % des patients recevant Asacol 800 (comprimés à 800 mg) au cours de 2 essais cliniques contrôlés. Les symptômes régressent en général à l'interruption du traitement à la mésalamine.

Les patients atteints d'une sténose pylorique sont susceptibles de présenter une rétention gastrique prolongée d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) qui peut retarder la libération de la mésalamine dans le côlon.

Des comprimés qui apparaissent intacts ou partiellement intacts peuvent être observés dans les selles.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) (ou d'autres composés qui contiennent de la mésalamine ou ses métabolites ou qui sont transformés en mésalamine ou ses métabolites) chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique.

Lors de l'évaluation des complications hépatiques, il convient de garder à l'esprit qu'elles sont fréquemment associées à la colite ulcéreuse.

On a signalé des cas d'altération de la fonction hépatique et d'élévation des enzymes hépatiques chez des patients présentant déjà une hépatopathie lors d'un traitement par des produits à base de mésalamine. Par conséquent, Asacol 800 (comprimé à 800 mg) est contre-indiqué chez les patients présentant une altération grave de la fonction hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients présentant une altération légère ou modérée de la fonction hépatique, il faut faire preuve de prudence et administrer Asacol 800 (comprimé à 800 mg) uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent clairement sur les risques. Il convient de procéder à une évaluation et à une surveillance appropriées de la fonction hépatique.

### **Systeme immunitaire**

#### Hypersensibilité

Certains patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité à la sulfasalazine peuvent présenter des réactions similaires avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ou d'autres composés qui contiennent de la mésalamine ou qui sont transformés en mésalamine ou ses métabolites. Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ne contient pas de groupement sulfa, aussi les effets indésirables liés au groupement sulfa sont évités. On doit aviser ces patients de cesser leur traitement dès l'apparition de signes indiquant une éruption cutanée ou une fièvre. Dans les cas de réactions allergiques, les mesures appropriées doivent être mises en œuvre (norme thérapeutique).

## **Systeme rénal**

Des cas d'altération de la fonction rénale, incluant la néphropathie à lésions minimales et la néphrite interstitielle aiguë et chronique, ont été associés à l'emploi de produits à base de mésalamine et de promédicaments de la mésalamine. On a signalé des cas de néphrolithiase associée à l'utilisation de la mésalamine, y compris des calculs formés à 100 % de mésalamine. Une consommation de liquide adéquate est recommandée durant le traitement. Asacol 800 (comprimé à 800 mg) est contre-indiqué chez les patients présentant une altération grave de la fonction rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients présentant une altération légère ou modérée de la fonction rénale, qui ont des antécédents de néphropathie ou qui prennent des médicaments néphrotoxiques concomitants, il faut faire preuve de prudence et administrer Asacol 800 (comprimés à 800 mg) uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. Il est recommandé que tous les patients subissent une évaluation de la fonction rénale avant l'instauration d'un traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg), puis périodiquement durant le traitement.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il est recommandé que tous les patients subissent une évaluation de la fonction rénale avant l'instauration d'un traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg), puis périodiquement durant le traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg).

Il est recommandé de procéder à une évaluation et à une surveillance appropriées de la fonction hépatique.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Asacol 800 (comprimé à 800 mg) n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Des données restreintes publiées sur la classe des produits de mésalamine font état d'un taux accru de naissances prématurées, de mortinaissance et de faible poids à la naissance. Ces issues indésirables de la grossesse sont également associées à une maladie intestinale inflammatoire active. La mésalamine traverse la barrière placentaire. Les études menées sur la reproduction animale ne montrent aucun signe évident de nocivité pour le fœtus attribuable à la mésalamine. La mésalamine ne doit être administré aux femmes enceintes que si le bénéfice attendu pour la patiente surpasse nettement les risques pour le fœtus.

Le phtalate de dibutyle (DBP) est un ingrédient inactif de l'enrobage entérosoluble d'Asacol 800 (comprimé à 800 mg). Lors d'études menées chez l'animal à des doses plus de 80 fois supérieures à la dose administrée chez l'humain (en fonction de la surface corporelle), le DBP administré à la mère a été associé à des malformations externes et squelettiques et à des effets indésirables sur l'appareil reproducteur mâle. Asacol 800 (comprimé à 800 mg) ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques potentiels.

### 7.1.2 Allaitement

La documentation indique que, à la suite de l'administration orale ou rectale de produits contenant de la mésalamine à des femmes allaitantes, de faibles quantités de 5-ASA et des concentrations plus élevées de son métabolite, le N-acétyl-5-ASA, passent dans le lait maternel. Bien que la signification clinique de ce fait n'ait pas été déterminée, il convient de prendre des précautions lors de l'administration d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) à des femmes allaitantes.

Lorsque la mésalamine est administrée à une femme qui allaite, on doit surveiller l'apparition de changements dans la consistance des selles du nourrisson. Si le nourrisson est atteint d'une diarrhée, l'allaitement doit être interrompu. Des cas de diarrhée chez les nourrissons allaités exposés à la mésalamine ont été signalés.

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

Le phtalate de dibutyle (DBP), un ingrédient inactif de l'enrobage entérosoluble d'Asacol 800 (comprimé à 800 mg), et son principal métabolite, le phtalate de monobutyle (MBP), sont excrétés dans le lait maternel humain. La signification clinique de cette observation n'a pas été déterminée.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants** : L'innocuité et l'efficacité du traitement par Asacol 800 (comprimés à 800 mg) chez des patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées** : Moins de 10 % des patients inclus dans l'essai clinique Asacol 800 (comprimés à 800 mg) étaient âgés de  $\geq 65$  ans. Les patients de ce groupe d'âge n'ont pas été significativement différents de la population globale des patients pour ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité.

## 8 EFFET INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Asacol est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus souvent signalés ont été les nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales et les céphalées. D'autres effets indésirables couramment signalés dans les études cliniques portant sur Asacol ont été l'exacerbation aiguë des symptômes de colite ulcéreuse, des résultats anormaux dans les épreuves de la fonction hépatique et des éruptions cutanées. Lors d'essais cliniques, les effets indésirables causés par les comprimés d'Asacol ont été généralement légers et réversibles, et n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement.

### 8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne

doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Au cours de 2 essais cliniques randomisés en double insu et en groupes parallèles d'une durée de 6 semaines chez des patients atteints de colite ulcéreuse légèrement à modérément active, l'innocuité et l'efficacité d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) à la posologie de 4,8 g/jour ont été comparées à l'innocuité et l'efficacité d'Asacol (comprimés à 400 mg) à la posologie de 2,4 g/jour. Au cours de ces essais, la fréquence globale des événements indésirables était comparable entre les deux groupes de traitement et similaire à celle observée précédemment avec le traitement par Asacol (comprimés à 400 mg). Le tableau 1 présente les événements indésirables dont le lien avec le médicament à l'étude est considéré comme possible ou probable chez 1 % ou plus des patients dans les groupes de traitement.

**Tableau 1 Événements indésirables dont le lien avec le médicament à l'étude est considéré comme possible ou probable chez 1 % ou plus des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement – Classés selon les termes préconisés par MedDRA**

<b>Terme MedDRA</b>	<b>Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 349) n (%)</b>	<b>Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 338) n (%)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Colite ulcéreuse	4 (1,1 %)	3 (0,9 %)
Distension abdominale	5 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Douleurs abdominales	7 (2,0 %)	3 (0,9 %)
Nausées	6 (1,7 %)	8 (2,4 %)
Vomissements	3 (0,9 %)	4 (1,2 %)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	13 (3,7 %)	12 (3,6 %)

### **8.3 Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Élévation de l'AST ou de l'ALT, élévation de la phosphatase alcaline, élévation de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang.

### **8.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché**

Outre les événements indésirables signalés ci-dessus au cours des 2 essais cliniques menés avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg), les événements indésirables suivants ont été signalés au cours des essais cliniques contrôlés, des études ouvertes, dans les rapports de littérature ou grâce à l'expérience issue de la commercialisation nationale et à l'étranger d'Asacol (comprimés à 400 mg) ou d'autres produits qui contiennent de la mésalamine ou qui sont métabolisés en mésalamine. Comme un nombre important de ces événements ont été signalés de façon volontaire à partir d'une population de taille inconnue, il a été impossible de réaliser des estimations de fréquence. Dans de nombreux cas, la relation entre les événements signalés et

Asacol n'est pas claire et certains d'entre eux pourraient faire partie du tableau clinique de la colite ulcéreuse.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : œdème du visage, œdème, œdème périphérique, asthénie, fièvre d'origine thérapeutique (rare), frissons, malaises, douleurs, douleurs thoraciques, syndrome grippal, infection, syndrome d'intolérance aiguë induite par la mésalamine.

**Affections cardiaques** : péricardites (rares), myocardites (rares), palpitations.

**Affections gastro-intestinales** : sècheresse de la bouche, stomatites, ulcères oraux, dyspepsie, éructations, flatulences, pancréatites, gastrites, gastroentérites, saignements gastro-intestinaux, distension abdominale, ulcères gastroduodénaux perforés (rares), constipation, hémorragies rectales, diarrhées sanglantes, ténésmes, troubles rectaux, selles anormales.

**Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique** : Agranulocytoses (rares), anémie aplasique (rare), leucopénie, anémie, thrombocytopénie, éosinophilie, lymphadénopathie.

**Affections du système immunitaire** : réaction anaphylactique, réaction allergique, syndrome de type lupus, réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS).

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : douleurs dorsales, goutte, arthrite rhumatoïde, arthrite, arthralgie, troubles articulaires, myalgie, hypertonie, crampes des jambes, cervicalgie.

**Infections et infestations** : candidoses vaginales, pharyngites, sinusites

**Affections du système Nerveux** : somnolence, étourdissements, tremblements, paresthésies, migraine, perversions du goût, neuropathies périphériques (rares), syndrome de Guillain-Barré (rare), myélites transversales (rares).

**Affections psychiatriques** : anxiété, confusion, dépression, diminution de la libido, insomnie, nervosité, labilité émotionnelle, hyperesthésies

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis, rhinites, dyspnées, toux accrue, exacerbation de l'asthme, pleurésies, bronchites, pneumonies, réactions pulmonaires allergiques et pneumopathie interstitielle, pneumonies éosinophiles, pneumopathies interstitielles, troubles pulmonaires.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : anorexie, augmentation de l'appétit.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, psoriasis (rare), pyoderma gangrenosum (rare), érythème noueux, acné, peau sèche, sudation, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire.

**Affections de l'oreille et du labyrinthe** : douleurs auriculaires, tintements, surdité, congestion auriculaire, troubles de l'oreille, vertiges.

**Affections oculaires** : amblyopie, vision trouble, conjonctivites, douleurs oculaires, anomalies de la vision, troubles du larmoiement

**Affections du rein et des voies urinaires** : Néphrites interstitielles (rares), néphropathies à lésions minimales (rares), néphrolithiase, insuffisance rénale (rare) (voir également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), cystites, infections de l'appareil urinaire, dysuries, urgences urinaires, augmentation des mictions, hématuries, anomalies de l'urine.

**Affections des organes de reproduction et du sein** : dysménorrhées, épididymites, ménorragies, troubles de la prostate, vaginites.

**Affections hépatobiliaires** : atteinte hépatique, y compris insuffisance hépatique ou hépatites (rares), cholécystites. Des élévations asymptomatiques des épreuves de la fonction hépatique se sont produites chez des patients prenant des comprimés d'Asacol. Ces élévations disparaissent en général au cours d'un traitement continu ou lors de l'interruption du traitement par Asacol. Quand une élévation quelconque d'une enzyme hépatique est rapportée, il convient de garder à l'esprit que des complications hépatiques sont fréquemment associées à une maladie intestinale inflammatoire.

**Affections vasculaires** : vasodilatation

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Il n'existe pas d'interactions connues avec Asacol (comprimés à 400 mg). Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Asacol 800 (comprimés à 800 mg). Au cours des essais cliniques d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg), il n'y a eu aucune restriction quant à l'utilisation concomitante des antiacides, des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, des inhibiteurs de la pompe à protons, ou autres préparations affectant le pH gastro-intestinal. Les analyses de sous-groupes ont montré que la réponse des patients qui recevaient un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> ou un inhibiteur de la pompe à protons n'a pas été significativement différente de celle de l'ensemble de la population de patients étudiée quant à l'innocuité et à l'efficacité.

### **9.2 Interactions médicament-médicament**

L'effet hypoglycémique des sulfonylurées peut être augmenté par l'administration d'aminosalicylates (les antidiabétiques oraux peuvent être déplacés des sites de liaison des protéines plasmatiques). On a observé que le 5-ASA inhibe l'effet des anticoagulants à base de coumarine, ce qui entraîne une thrombose.

Un traitement concomitant à base de mésalamine peut augmenter le risque de myélosuppression chez les patients qui reçoivent de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine. L'utilisation concomitante de mésalamine et d'azathioprine ou de 6-mercaptopurine est susceptible d'élever le risque de dyscrasie sanguine. S'il est impossible d'éviter cette utilisation, il convient de réaliser une surveillance des analyses sanguines, y compris de la formule sanguine et de la numération plaquettaire.

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

### **9.3 Interactions médicament-aliment**

L'administration des comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) immédiatement après un repas riche en graisses n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition au 5-ASA et au N-acétyl-5-ASA d'après l'aire sous la courbe de concentration (AUC) et le pourcentage de la dose excrété dans l'urine (Ae %). Une réduction d'environ 50 % a été observée pour la C<sub>max</sub>, en raison d'un t<sub>max</sub> significativement retardé en cas d'administration après un repas riche en graisses par rapport à une administration à jeun. Cependant, aucun impact n'a été observé sur le profil d'innocuité ou l'exposition systémique au 5-ASA et au N-acétyl-5ASA au cours des essais cliniques où les administrations ont été réalisées sans tenir compte des repas. Par conséquent,

Asacol 800 (comprimés à 800 mg) peut être pris à jeun ou non.

#### 9.4 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plante médicinales n'a été établie.

#### 9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Plusieurs cas d'interférence possible avec les dosages de la normétanéphrine urinaire par chromatographie liquide, entraînant un résultat faussement positif, ont été signalés chez des patients exposés à la sulfasalazine ou à son métabolite, la mésalamine/mésalazine.

### 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### 10.1 Mode d'action

Le principe actif d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) est la mésalamine (acide 5-aminosalicylique, appelé également 5-ASA). Les preuves disponibles suggèrent que la mésalamine a un effet anti-inflammatoire topique sur le côlon, au niveau duquel elle inhiberait la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

#### 10.2 Pharmacocinétique

Les tableaux 2 et 3 présentent les paramètres pharmacocinétiques moyens du 5-ASA et du N-acétyl-5-ASA (N-Ac-5-ASA) après administration unique et administrations multiples d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) chez des sujets sains.

**Table 2 Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens du 5-ASA après administration unique et administrations multiples chez des sujets sains**

	<b>AUC<sub>tlast</sub></b> (ng•h/mL)	<b>AUC</b> (ng•h/mL)	<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	<b>t<sub>max</sub></b> (h)	<b>t<sub>lag</sub></b> (h)	<b>t<sub>1/2,z</sub></b> (h)	<b>%A<sub>e</sub></b> (%)
<b>Dose unique</b> <b>(1 x 800 mg)</b>	3 449,2	3 548,2	354,03	9,61	6,20	13,41	0,21
<b>Doses multiples</b> <b>(4,8 g/jour x 6</b> <b>jours)</b>	-	20 282,0 <sup>a</sup>	4 972,1	2,63	-	11,89	9,28

AUC<sub>tlast</sub> : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps depuis le temps zéro jusqu'à la dernière concentration quantifiable

AUC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps depuis le temps zéro jusqu'à l'infini

C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale

t<sub>max</sub> : temps auquel la C<sub>max</sub> est observée

t<sub>lag</sub> : temps de latence avant que le médicament commence à être absorbé

t<sub>1/2,z</sub> : demi-vie exponentielle terminale

%A<sub>e</sub> : pourcentage de la dose excrétée par l'urine.

<sup>a</sup> AUC<sub>T</sub> : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour un intervalle posologique.

**Table 3 Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens du N-Ac-5-ASA après administration unique et administrations multiples chez des sujets sains**

	<b>AUC<sub>tlast</sub></b> (ng•h/mL)	<b>AUC</b> (ng•h/mL)	<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	<b>t<sub>max</sub></b> (h)	<b>t<sub>lag</sub></b> (h)	<b>t<sub>1/2,z</sub></b> (h)	<b>%A<sub>e</sub></b> (%)
<b>Dose unique (1 x 800 mg)</b>	19 900,8	22 034,2	1 028,68	11,13	5,39	13,62	12,04
<b>Doses multiples (4,8 g/jour x 6 jours)</b>	-	24 864,0 <sup>a</sup>	4 614,78	3,13	-	19,56	19,01

AUC<sub>tlast</sub> : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps depuis le temps zéro jusqu'à la dernière concentration quantifiable

AUC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps depuis le temps zéro jusqu'à l'infini

C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale

t<sub>max</sub> : temps auquel la C<sub>max</sub> est observée

t<sub>lag</sub> : temps de latence avant que le médicament commence à être absorbé

t<sub>1/2,z</sub> : demi-vie exponentielle terminale

%A<sub>e</sub> : pourcentage de la dose excrétée par l'urine.

<sup>a</sup> AUC<sub>T</sub> : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour un intervalle posologique.

Les comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ont un enrobage spécial constitué d'une résine acrylique qui ne permet pas la libération du médicament à un pH inférieur à 7. L'enrobage retarde la libération de la mésalamine jusqu'à ce que les comprimés atteignent l'iléon terminal et le côlon. Tel que prévu, les propriétés de l'enrobage entérosoluble d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) ont été comparables à celles d'Asacol (comprimés à 400 mg), comme l'indiquaient les données de dissolution *in vitro* ainsi que le t<sub>max</sub> et le t<sub>lag</sub> prolongés après administration orale.

#### Absorption

Une fois libérée dans le côlon, la mésalamine n'est que très peu absorbée et les concentrations plasmatiques sont similaires à celles constatées au cours des études antérieures après une administration orale de comprimés à 400 mg. La bioéquivalence entre Asacol 800 (comprimés à 800 mg) et Asacol (comprimés à 400 mg) n'a pas été établie. Après administration orale d'un seul comprimé à 800 mg, à jeun, le temps nécessaire pour obtenir la concentration plasmatique maximale (t<sub>max</sub>) est d'environ 10 heures, tandis que la demi-vie d'élimination terminale (t<sub>1/2,elm</sub>) est de 12 à 19 heures pour la mésalamine et son métabolite, le N-acétyl-5-ASA.

Des études chez l'homme, dans le cadre desquelles des marqueurs sériques et radiologiques ont été utilisés, ont démontré que l'enrobage des comprimés d'Asacol (comprimés à 400 mg) retardait la libération de la mésalamine jusqu'à son arrivée dans l'iléon terminal. D'autres études ont comparé l'absorption de la mésalamine lorsqu'on l'administre sous forme de lavement (une présentation facilement utilisable), lorsqu'elle est libérée pour absorption dans l'estomac, l'intestin grêle et le côlon, et lorsqu'elle est administrée en intraveineuse. Les résultats indiquent qu'après sa libération dans le côlon, la mésalamine n'a été absorbée que de façon minime et les concentrations plasmatiques ont été semblables à celles obtenues après administration rectale. Environ 20 % de la dose administrée libérée est absorbée, et environ 80 % de cette dose est disponible pour agir de façon topique dans le côlon. L'étendue de l'exposition systémique à la mésalamine est similaire que les sujets soient à jeun ou non.

#### Métabolisme

La mésalamine absorbée est rapidement acétylée par la muqueuse intestinale et par le foie.

#### Élimination

La mésalamine absorbée est principalement éliminée par le rein sous forme de N-acétyl-5-ASA.

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

Entreposer à une température ambiante contrôlée (entre 15°C et 30 °C).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

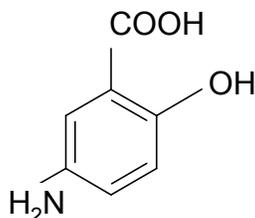
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : mésalamine ou acide 5-aminosalicylique

Nom chimique : acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque, également appelé acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA.

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_7H_7NO_3$  et 153,1

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques: La mésalamine se présente sous forme d'une poudre blanc cassé ou brun pâle qui se décompose à 280 °C et qui est légèrement soluble dans l'eau. Elle se colore en cas d'exposition à l'air, à un taux d'humidité élevé ou à la lumière, pendant une période de plusieurs mois.

Valeurs du  $pK_a$  :  $pK_1 = 2,74$ ,  $pK_2 = 5,80$

### 13 ESSAIS CLINIQUES

#### 13.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'essai clinique pivot multicentrique, randomisé, contrôlé, à double insu, a été mené chez des patients pour qui un diagnostic avait été posé récemment ou antérieurement et qui présentaient une poussée de colite ulcéreuse légèrement à modérément active. Les patients ont reçu au hasard un traitement de 2,4 g/jour (comprimés Asacol à 400 mg) ou de 4,8 g/jour (comprimés Asacol à 800 mg) pendant 6 semaines. Au total, 301 patients ont été répartis dans les groupes de traitement. Au cours de cette étude, un vaste sous-groupe de patients ( $n = 180$ ) atteints de colite ulcéreuse modérément active a été identifié à l'aide de la strate prédéfinie par la gravité de l'atteinte initiale. Des analyses supplémentaires portant sur les critères d'évaluation primaire, secondaire et tertiaire de l'efficacité ont été réalisées pour ce sous-groupe de patients. Les résultats de ces analyses viennent étayer l'efficacité d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) à la posologie de 4,8 g/jour chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérément active.

Au cours de l'essai clinique pivot mené sur Asacol 800 (comprimés à 800 mg), la colite ulcéreuse modérément active a été identifiée par l'obtention d'un score de 2 sur une échelle allant de 0 (normal) à 3 (grave) lors d'une Évaluation globale par le médecin (PGA) comportant des évaluations cliniques et endoscopiques.

Les caractéristiques démographiques initiales des patients atteints de colite ulcéreuse modérément active sont présentées dans le tableau 4.

**Tableau 4 Résumé des caractéristiques démographiques initiales des patients atteints de colite ulcéreuse modérément active**

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude 1	multicentrique, randomisé, contrôlé, à double insu	2,4 g/jour (comprimés à 400 mg par voie orale pendant 6 semaines)	n = 96	43,0 (18-74)	45,8 % H 54,2 % F
		4,8 g/jour (comprimés à 800 mg par voie orale pendant 6 semaines)	n = 84	45,4 (20-76)	47,6 % H 52,4 % F

On n'a pas observé de différences statistiquement significatives quant aux données démographiques initiales, aux caractéristiques anthropométriques ou aux antécédents de colite ulcéreuse entre les patients atteints de colite ulcéreuse modérément active inscrits dans les deux groupes de traitement. En ce qui concerne les caractéristiques relatives à l'état de la maladie initial, on n'a pas constaté de différence sur le plan statistique entre les patients des deux groupes de traitement, à l'exception des scores de la fréquence des selles pour lesquels les patients du groupe 4,8 g/jour présentaient un score de fréquence des selles légèrement plus élevé.

Les patients participant à cette étude présentaient soit une rectite, une rectosigmoïdite, une colite gauche ou une pancolite, et la durée de l'affection variait entre moins de 1 an à plus de 10 ans.

Une autre étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée, à double insu (étude 2), a été menée chez des patients pour qui un diagnostic avait été posé récemment ou antérieurement et qui présentaient une poussée de colite ulcéreuse modérément active. Les patients ont reçu au hasard un traitement de 2,4 g/jour (comprimés Asacol à 400 mg) ou de 4,8 g/jour (comprimés Asacol à 800 mg) pendant 6 semaines. Au total, 386 patients ont été répartis au hasard dans des groupes de traitement et 268 patients souffraient d'une atteinte modérée. Les données démographiques initiales, les antécédents de colite et la gravité de l'atteinte étaient comparables dans les deux groupes de traitement dont les patients étaient atteints de colite ulcéreuse modérément active. Les résultats de cette étude viennent étayer l'efficacité d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg) à la posologie de 4,8 g/jour chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérément active.

## 13.2 Résultats de l'étude

Le tableau 5 montre, pour les 2 études, le pourcentage de patients atteints de colite ulcéreuse modérément active qui ont été classés dans le groupe Succès après 6 semaines de traitement en fonction de la population de l'étude selon l'intention de traiter.

**Tableau 5 Résumé des résultats du traitement à la semaine 6 (Population de l'étude en intention de traiter : patients dont l'affection était modérément active au départ [PGA=2])**

	Étude pivot		Étude 2		Études groupées	
	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 223) n (%)	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 200) n (%)	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 223) n (%)	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 200) n (%)	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 223) n (%)	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 200) n (%)
<b>Succès du traitement</b> <sup>(a)</sup>	53 (57,0%)	55 (72,4%)	77 (59,2%)	89 (71,8%)	130 (58,3%)	144 (72,0%)
<b>Échec du traitement</b>	40 (43,0%)	21 (27,6%)	53 (40,8%)	35 (28,2%)	93 (41,7%)	56 (28,0%)
<b>Valeur p</b> <sup>(b)</sup>	0,0384		0,0357		0,0034	

(a) Le succès du traitement a été défini comme une amélioration à la semaine 6 par rapport à l'état initial.

L'amélioration par rapport à l'état initial a été définie comme une réponse complète (rémission) ou partielle (amélioration) au traitement. Une réponse complète a été définie comme un score de 0 à la PGA et une résolution complète des évaluations cliniques suivantes : fréquence des selles, saignements rectaux, PFA et résultats de la sigmoidoscopie. Une réponse partielle a été définie comme une amélioration du score à la PGA par rapport à l'état initial, associée à l'amélioration d'au moins une des évaluations cliniques de la liste ci-dessus et à aucune aggravation des autres évaluations cliniques. L'échec du traitement a été défini comme : 1) un score de la PGA resté le même ou aggravé par rapport à l'état initial (sans tenir compte du fait que les autres évaluations cliniques ont été résolues), 2) une aggravation d'une évaluation clinique quelconque à la semaine 6, ou 3) une interruption de l'étude en raison d'un effet indésirable ou d'une absence d'effet du traitement.

(b) Comparaison entre la posologie de 4,8 g/jour et de 2,4 g/jour, établie par le test chi carré appliqué aux études 2000082 et 2000083, et stratifiée par protocole à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel appliqué aux analyses des résultats groupés.

Les résultats de ces études pour les patients dont l'affection est modérément active sont cohérents avec ceux d'une précédente étude dans le cadre de laquelle la majorité des patients étaient atteints de façon modérée (77 %), où une posologie de 4,8 g/jour avait été utilisée (comprimés d'Asacol à 400 mg), et où 74 % des patients avaient été classés dans le groupe « succès du traitement ». Les résultats de l'étude portant sur Asacol 800 (comprimés à 800 mg) sont cohérents avec le fait selon lequel des doses plus élevées de mésalamine présentent une efficacité supérieure chez les patients dont l'affection est plus grave. La démonstration de l'efficacité des comprimés d'Asacol 800 (comprimés à 800 mg), administrés à la posologie de 4,8 g/jour dans la population des patients dont l'affection est modérément active, offre à cette population un autre choix de présentation qui permet l'ingestion d'un nombre moins important de comprimés. L'interchangeabilité entre Asacol (comprimés à 400 mg) et Asacol 800 (comprimés à 800 mg) n'a pas été établie. Pour plus de renseignements sur Asacol (comprimés à 400 mg), veuillez vous reporter à la Monographie d'Asacol (comprimés à 400 mg).

Scores à l'Évaluation globale par le médecin, scores des symptômes individuels et scores de la sigmoïdoscopie aux semaines 3 et 6

Le tableau 6 présente les pourcentages de patients des 2 études (données groupées) chez qui les évaluations cliniques individuelles (score de fréquence des selles, score des saignements rectaux et score de la PFA), le score de la sigmoïdoscopie et le score de la PGA s'étaient améliorés aux semaines 3 et 6 par rapport au départ.

**Tableau 6 Distribution de l'amélioration procurée par le traitement pour les Évaluations globales par le médecin et les symptômes individuels aux semaines 3 et 6 excluant les patients dont le score de départ et le score aux visites étaient de zéro (Patients dont l'affection était modérément active au départ [PGA = 2])**

	Visite Semaine 3		Visite Semaine 6	
	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 223) n (%)	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 200) n (%)	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 223) n (%)	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 200) n (%)
<b>PGA</b>	122 (63,5%)	130 (71,8%)	139 (73,2%)	152 (84,9%)*
<b>Fréquence des selles</b>	107 (59,4%)	112 (64,7%)	126 (70,8%)	126 (75,4%)
<b>Saignements rectaux</b>	110 (65,5%)	128 (74,4%)	130 (76,5%)	137 (81,5%)
<b>PFA</b>	100 (62,5%)	90 (58,8%)	130 (76,5%)	108 (72,0%)
<b>Sigmoïdoscopie</b>	100 (62,5%)	111 (61,3%)	129 (67,9%)	140 (78,2%)*

Les patients pour lesquels aucun résultat du traitement n'a été établi à la semaine 6 ont été exclus de l'analyse.

L'amélioration de l'état ne peut être évaluée chez les patients qui ont un score de départ, mais aucun score pour les visites. Ces patients ont également été exclus de l'analyse.

\* = La différence entre les traitements est statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification par protocole.

N = nombre de patients du groupe de traitement ayant un résultat de traitement à la semaine 6.

n (%) = nombre et pourcentage de patients ( $n/\text{total} \times 100$ ) du groupe de traitement ayant le résultat spécifié pour le paramètre spécifié.

Dans les 2 études, l'état d'un plus grand nombre de patients s'est amélioré sous traitement avec la posologie de 4,8 g/jour qu'avec celle de 2,4 g/jour selon l'ensemble des évaluations cliniques (fréquence des selles, saignements rectaux, sigmoïdoscopie et PGA). Avec les résultats groupés, les scores à 6 semaines de la sigmoïdoscopie et de la PGA montrent une supériorité statistiquement significative de la posologie de 4,8 g/jour.

Les résultats des 2 études (données combinées) démontrent que la durée médiane de résolution de l'augmentation de la fréquence des selles, des saignements rectaux et de l'ensemble des 2 symptômes est moindre pour le groupe 4,8 g/jour que pour le groupe 2,4 g/jour. En outre, la différence de durée médiane de résolution entre les deux groupes était statistiquement significative pour les saignements rectaux (9 jours pour le groupe 4,8 g/jour et 16 jours pour le groupe 2,4 g/jour) et l'ensemble des 2 symptômes (19 jours pour le groupe 4,8 g/jour et 29 jours pour le groupe 2,4 g/jour), le groupe 4,8 g/jour présentant une amélioration plus nette.

### Scores relatifs à la qualité de vie

Pour les 2 études (données groupées), les scores relatifs à la qualité de vie dérivés du Questionnaire sur les maladies intestinales inflammatoires (IBDQ) aux semaines 3 et 6 sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 7 Modification moyenne de l'état initial par les scores dérivés du Questionnaire sur les maladies intestinales inflammatoires aux semaines 3 et 6 (Patients atteints d'une affection modérément active au départ [PGA = 2])**

	Visite Semaine 3		Visite Semaine 6		Sortie	
	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 235) n Moyenne	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 213) n Moyenne	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 235) n Moyenne	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 213) n Moyenne	Asacol à 2,4 g/jour (comprimés à 400 mg) (N = 235) n Moyenne	Asacol à 4,8 g/jour (comprimés à 800 mg) (N = 213) n Moyenne
<b>Totale</b>	189 30,1*	183 33,7*	183 42,6*	176 45,0*	212 36,4*	193 40,2*
<b>Intestin</b>	190 11,4*	182 13,1*	183 16,4*	176 17,4*	212 14,4*	193 15,6*
<b>Systémique</b>	191 4,3*	184 5,1*	185 6,1*	177 6,8*	214 5,2*	194 5,9*
<b>Émotionnelle</b>	187 9,9*	181 11,1*	182 13,9/	175 14,8*	211 11,8*	192 13,2*
<b>Sociale</b>	191 4,2*	182 4,6*	186 5,9*	176 5,9*	215 4,7*	193 5,3*

La sortie correspond à la visite de la semaine 6 pour les patients qui ont terminé l'étude et à la visite d'arrêt du traitement pour les patients qui se sont retirés de l'étude.

N = nombre de patients du groupe de traitement ayant un résultat de traitement à la semaine 6.

n = nombre de patients à partir desquels les statistiques ont été calculées.

\* = variation à partir de l'état initial calculée par le test t est statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ).

On a observé une amélioration significative sur le plan statistique des données sur la qualité de vie évaluées à l'aide du score IBDQ (données groupées des 2 études) aux semaines 3 et 6 dans les deux groupes de traitement par rapport au départ. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement, mais la tendance des scores est en faveur de la posologie de 4,8 g/jour plutôt que de celle de 2,4 g/jour.

## 14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Études de toxicité aiguë :** Les valeurs de la DL<sub>50</sub> perorale aiguë de la mésalamine sont de 5 000 mg/kg chez la souris et de 4 594 mg/kg chez le rat.

**Études de toxicité subaiguë :** Des rats (2/sexe/groupe) ont reçu de la mésalamine par voie orale aux posologies de 0, 40, 120, 360 et 1 080 mg/kg/jour pendant 14 jours. Une rate (1 080 mg/kg/jour) est morte, le plus probablement d'une insuffisance rénale compliquée d'une

lésion de la muqueuse gastrique. Les modifications des dosages biologiques cliniques liées au médicament (augmentation de l'azote uréique sérique, de la créatinine sérique et des protéines totales sériques et diminution du rapport albumine/globulines) ne se sont produites que pour la posologie de 1 080 mg/kg/jour. Des effets histomorphologiques ont été observés dans les reins (1 080 mg/kg/jour) et le tractus gastro-intestinal (360 et 1 080 mg/kg/jour) des rats traités.

Une étude similaire menée chez des lapins a entraîné de la diarrhée pendant la première semaine (mâles, 1 080 mg/kg/jour). Les analyses d'urine ont révélé de légères augmentations de la protéinurie, de la bilirubinurie et de l'acétonurie dans le groupe recevant la dose la plus élevée.

Aucun effet lié au médicament n'a été observé quand les lapins ont reçu 227,3 mg/kg/jour par voie rectale (suppositoire) pendant 12 jours.

**Études de toxicité chronique :** Des chiens (2/sexe/groupe) ont reçu des comprimés d'Asacol aux posologies orales de 40, 120 et 200 mg/kg/jour pendant un an. Les chiens du groupe témoin ont reçu des comprimés d'un placebo. Les évaluations histopathologiques et cliniques n'ont pas montré de preuves d'effets liés au médicament.

**Cancérogénicité :** La mésalamine alimentaire n'a pas exercé d'effet carcinogène chez le rat à des posologies aussi élevées que 480 mg/kg/jour au cours d'une étude d'une durée de 2 ans, et 840 mg/kg/jour pour une autre étude d'une durée de 2 ans. De même, la mésalamine alimentaire n'a pas montré d'effet carcinogène chez la souris à une posologie de 2 000 mg/kg/jour. Ces posologies sont 15, 26 et 62,5 fois plus élevées que la posologie d'entretien maximale d'Asacol recommandée chez l'humain (comprimés à 400 mg), qui est de 1,6 g/jour (32 mg/kg/jour si l'on prend en compte une masse corporelle de 50 kg).

**Génotoxicité :** La mésalamine n'a pas montré d'effet mutagène sur deux systèmes de test bactériens (dosage Ames et test de *K. pneumoniae*) avec et sans activation métabolique. Aucun signe de tératogénicité n'a été observé quand la mésalamine a été administrée par voie orale à la posologie de 480 mg/kg/jour à des rates et des lapines gestantes.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Les effets de la mésalamine orale sur les indices de fertilité et de gestation ont fait l'objet de recherches chez le rat à des posologies pouvant atteindre 480 mg/kg/jour. Aucun effet sur les paramètres de la fertilité ou de la gestation n'a été signalé au cours de ces études.

**Études particulières :** Deux études visant à évaluer la toxicité rénale potentielle de la mésalamine sur un modèle de rat ont été signalées dans la littérature. Au cours d'une étude aiguë, les rats ont reçu une injection intraveineuse unique massive, à des niveaux posologiques compris entre 214 et 872 mg/kg. Les animaux sacrifiés 24 à 96 heures après l'injection présentaient des lésions des tubules corticaux proximaux ainsi qu'une nécrose médullaire rénale. Les premières lésions ont été réversibles en 1 semaine après l'administration. Au cours d'une seconde étude, employant des posologies plus pertinentes du point de vue clinique, les rats ont reçu jusqu'à 200 mg/kg p.o. pendant 4 semaines. Aucun effet lié au médicament n'a été observé.

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

### RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

#### PrAsacol<sup>MC</sup> 800 Comprimés de mésalamine à libération retardée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Asacol 800** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Asacol 800**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Arrêtez de prendre Asacol 800 si vous présentez une réaction allergique à ce médicament. Consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences le plus proche. Les symptômes de la réaction allergique peuvent comprendre des démangeaisons, l'urticaire, le gonflement du visage ou des mains, une oppression dans la poitrine et une difficulté à respirer.**
- **Asacol 800 contient de la mésalamine, l'ingrédient médicinal. Une insuffisance rénale a été signalée chez des patients prenant Asacol 800 ou des médicaments contenant de la mésalamine.**
- **Avant de prendre Asacol 800, consultez votre médecin si vous avez des antécédents de troubles aux reins. Ce médicament peut aggraver votre état rénal. Il est possible que votre médecin vérifie votre fonction rénale avant de commencer le traitement par Asacol 800 et pendant le traitement.**

#### Pourquoi Asacol 800 est-il utilisé?

Pour traiter les symptômes liés à la colite ulcéreuse lorsque la maladie est d'intensité légère à modérée. La colite ulcéreuse est une maladie au cours de laquelle le gros intestin (côlon) et la dernière partie du gros intestin (rectum) deviennent rouges et enflés (enflammés).

#### Comment Asacol 800 agit-il?

Asacol 800 est un médicament anti-inflammatoire utilisé pour traiter l'intestin. On pense qu'Asacol 800 arrête la production de certaines substances dans le corps qui causent l'enflure (inflammation). Les comprimés d'Asacol 800 sont conçus pour empêcher le médicament d'être libéré rapidement.

#### Quels sont les ingrédients de Asacol 800?

Ingrédients médicinaux : mésalamine, autrement appelée acide 5-aminosalicylique 5-ASA  
Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdal, encre noire alimentaire (hydroxyde d'ammonium, alcool butylique, laque en écailles [modifiée] en SD-45, propylèneglycol, oxyde de fer noir synthétique), Eudragit<sup>®</sup>-L {copolymère méthacrylique acide de Type A (USP)}, Eudragit<sup>®</sup>-S {copolymère méthacrylique acide de Type B (USP)}, glycolate d'amidon sodique, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, phtalate de dibutyle, polyéthylène-glycol, polyvinylpyrrolidone, stéarate de magnésium, et talc.

## **Asacol 800 est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Comprimés à 800 mg

### **Ne prenez pas Asacol 800 si:**

- vous êtes allergique à la mésalamine (5-ASA) ou à tout autre ingrédient contenu dans Asacol 800.
- vous avez des antécédents de sensibilité aux salicylates, par exemple à l'acide acétylsalicylique (c'est-à-dire Aspirin®).
- vous avez de graves problèmes au foie.
- vous avez de graves problèmes aux reins.
- vous avez un ulcère dans l'estomac ou l'intestin.
- vous avez un blocage des voies urinaires.
- vous êtes incapable d'avaler le comprimé en entier.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Asacol 800, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:**

- le taux d'azote uréique dans votre sang est supérieur aux valeurs normales (évaluation de la fonction rénale);
- vous avez eu des troubles aux reins;
- vous avez une sténose pylorique. Une sténose pylorique est un rétrécissement ou un blocage du passage entre l'estomac et le petit intestin. La sténose pylorique peut empêcher les comprimés d'Asacol 800 d'atteindre le côlon aussi rapidement qu'ils le feraient normalement
- vous prenez d'autres médicaments contre la colite ulcéreuse qui contiennent de la mésalamine. Consultez votre médecin avant de remplacer votre traitement par Asacol 800.
- vous avez eu une réaction allergique à la sulfasalazine. Arrêtez de prendre Asacol 800 et consultez votre médecin si vous avez une éruption cutanée ou de la fièvre.

### **Autres mises en garde à connaître :**

Le traitement par Asacol 800 peut augmenter le risque de certains effets secondaires, dont les suivants :

- **Troubles au foie :** vous pouvez présenter des troubles de la fonction hépatique, y compris une insuffisance hépatique.
- **Calculs rénaux :** vous pouvez avoir des calculs rénaux pendant le traitement par Asacol 800. Assurez-vous de boire suffisamment de liquides pendant que vous prenez Asacol 800. Demandez à votre médecin la quantité d'eau ou d'autres liquides que vous devriez boire. Les calculs rénaux peuvent causer les symptômes 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
- **Syndrome d'intolérance aiguë :** La mésalamine, l'ingrédient médicinal contenu dans Asacol 800, peut causer un syndrome d'intolérance aiguë. Votre médecin peut surveiller votre fonction rénale si vous avez une maladie rénale pendant le traitement. Consultez immédiatement votre médecin si vous avez l'un des symptômes suivants :
  - crampes
  - douleur soudaine à l'abdomen

- diarrhée sanglante
- fièvre
- mal de tête
- éruption cutanée
- **Colite (côlon enflammé)** : Asacol 800 peut aggraver les symptômes de la colite. Consultez immédiatement votre médecin si vous avez soudainement l'un des symptômes suivants :
  - crampes
  - douleur à l'abdomen
  - diarrhée sanglante
  - fièvre
  - mal de tête
  - éruption cutanée ou démangeaisons de la peau
  - infection de l'œil

### **Grossesse et allaitement :**

Si vous êtes enceinte, pouvez devenir enceinte ou croyez que vous êtes enceinte, il y a des risques particuliers dont vous devriez discuter avec votre médecin.

- Informez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte ou croyez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Asacol 800.
- La prise de mésalazine pendant la grossesse a été associée à ce qui suit :
  - accouchement prématuré
  - naissance d'un enfant mort-né
  - faible poids du bébé à la naissance

Si vous allaitez votre bébé pendant que vous prenez Asacol 800, votre bébé pourrait développer ou commencer à avoir une diarrhée. Il est important de surveiller les selles de votre bébé et de communiquer immédiatement avec votre médecin si votre bébé a une diarrhée.

Votre médecin pourrait vous conseiller d'arrêter d'allaiter votre bébé.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Asacol 800 :**

- les aminosalicylates. Prendre Asacol 800 et un aminosalicylate peut augmenter le risque d'avoir un caillot sanguin;
- l'azathioprine et la 6-mercaptopurine. Prendre Asacol 800 avec l'un de ces médicaments peut augmenter le risque de développer un trouble sanguin;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Prendre Asacol 800 et un AINS peut augmenter le risque d'effets secondaires touchant les reins.

### **Comment prendre Asacol 800:**

- Vous devez prendre Asacol 800 exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Ne prenez PAS une dose plus élevée que celle prescrite. Dans le doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Prenez exactement la dose que votre médecin vous indique de prendre pendant la rémission. En suivant les directives de votre médecin, vous réduisez le risque que les symptômes réapparaissent.
- N'arrêtez PAS brusquement de prendre Asacol 800.

- Avalez les comprimés en entier. Vous ne devez PAS écraser ni mâcher le comprimé.
- Le comprimé en entier ou une partie du comprimé peut parfois apparaître dans les selles. Consultez votre médecin si cela se produit souvent.

**Dose habituelle chez l'adulte :**

Traitement de la colite ulcéreuse modérée :

Prendre six comprimés à 800 mg par jour en doses fractionnées.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de Asacol 800, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

En cas d'oubli d'une dose de ce médicament, celle-ci doit être administrée dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et revenez à la posologie régulière. Ne doublez pas la dose.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Asacol 800?**

En prenant Asacol 800, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- anxiété, confusion ou nervosité
- augmentation de l'appétit
- diarrhée
- difficulté à dormir
- douleur à l'aine, aux articulations, au cou ou au dos
- douleurs menstruelles (règles)
- estomac ballonné
- éruptions cutanées
- mal de gorge
- maux de tête ou migraine
- nausée
- vomissement

Votre médecin peut faire faire des analyses, y compris une analyse de sang, pour vérifier votre fonction hépatique et le nombre de cellules dans votre sang.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
Aggravation des symptômes de votre colite ulcéreuse		✓	
<b>Frequency inconnue</b>			
<b>Calculs rénaux (petites pierres dures qui se forment dans vos reins)</b> présence de sang dans l'urine, mictions plus fréquentes, douleur au dos, dans les côtés de l'abdomen, au ventre ou à l'aîne		✓	
<b>Douleurs thoraciques</b>		✓	
<b>Douleurs gastriques</b>		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Troubles aux oreilles</b> : douleur, congestion, bruit, tintement d'oreilles ou vertiges (sensation de tournis)	✓		
<b>Troubles aux yeux</b> : vision trouble, douleur au yeux ou yeux rouges (infection)		✓	
<b>Fièvre</b> (température du corps plus élevée que la normale)		✓	
<b>Battements de cœur rapides</b> : cœur qui bat très fort, qui débat, qui bat très vite, qui saute des battements, inconfort à la poitrine ou essoufflement			✓
<b>Réaction allergique (hypersensibilité)</b> démangeaisons, éruptions cutanées, gonflement du visage ou des mains, oppression dans la poitrine, troubles respiratoires.			✓
<b>Troubles aux poumons</b> (épaississement et cicatrisation du tissu pulmonaire) : essoufflement, respiration rapide et superficielle, toux sèche		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>Troubles aux reins</b> changements de la quantité d'urine évacuée, urine brouillée ou couleur de thé, sang dans l'urine, gain de poids (en raison d'une rétention d'eau), confusion, enflure des yeux, des mains, des jambes ou des pieds. Autres symptômes moins spécifiques : somnolence, fatigue, nausées, vomissements, éruptions cutanées, démangeaisons persistantes et douleur au dos		✓	
<b>Troubles au foie</b> douleur ou distension abdominale grave, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, ballonnements, accompagnés d'un jaunissement de la peau et des yeux, et résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique		✓	
<b>Syndrome d'intolérance aiguë</b> crampes, douleur gastrique, présence de sang dans les selles et selles excessives, fièvre, maux de tête et éruption cutanée			✓
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> (éruption cutanée grave) : rougeur, vésicules ou desquamation au niveau de la peau, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, ou à l'intérieur des lèvres, accompagnées de fièvre, de frissons, d'un mal de tête, d'une toux, de courbatures ou de glandes enflées			✓

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Asacol 800 doit être conservé à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de Asacol 800, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant [allergan.ca](http://allergan.ca), ou en téléphonant le 1-800-668-6424.

ASACOL<sup>MC</sup> est une marque de commerce de Medeva Pharma Suisse SA, utilisée sous licence par Allergan Inc.

Le présent dépliant a été rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision : le 18 mars 2021