

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

**PrOCTASA®**

Comprimés de mésalamine\* à libération prolongée  
Comprimés (libération prolongée), 1600 mg, Voie orale

Norme du fabricant

Agent anti-inflammatoire intestinal

Tillotts Pharma AG  
Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden  
Suisse

Date de l'autorisation initiale :  
8 août 2022

Date de révision :  
Octobre 17, 2023

Importé et distribué par : C.R.I.  
Burlington, ON  
L7N 3G2

Numéro de contrôle : 275500

Octasa® est une marque de Tillotts Pharma AG, Rheinfelden, Suisse.

\* également appelée acide 5-aminosalicylique (5-ASA) ou mésalazine

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	10/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	10/2023

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, 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 Femmes qui allaitent .....	9
7.1.3 Enfants et adolescents.....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ....	10

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	11
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>13</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	13
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.3	Interactions médicament-comportement.....	13
9.4	Interactions médicament-médicament.....	13
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7	Interactions médicament- examens de laboratoire .....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie .....	14
10.3	Pharmacocinétique .....	14
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>15</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>16</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>16</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>16</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	16
	Induction de la rémission de la colite ulcéreuse modérément active .....	16
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>		<b>21</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Octasa (1600 mg ; comprimés de mésalamine [également appelée acide 5-aminosalicylique] à libération prolongée) est indiqué pour le traitement suivant :

- Induction de la rémission de la colite ulcéreuse modérément active

#### **1.1 Pédiatrie**

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Gériatrie**

Aucun essai clinique spécifiquement conçu pour les patients âgés n'a été réalisé. Dans les études cliniques incluant un certain nombre de patients de plus de 65 ans, aucune différence d'efficacité dans l'ensemble n'a été observée entre les patients gériatriques et les patients plus jeunes.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Octasa (comprimé de 1600 mg) est contre-indiqué chez les patients qui :

- présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- ayant des antécédents de sensibilité aux salicylates
- ayant une dysfonction hépatique grave (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- ayant une dysfonction rénale grave (GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ; voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)
- atteints d'une obstruction des voies urinaires
- sont incapables d'avaler le comprimé entier

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Antécédents de réactions indésirables à la sulfasalazine** : Les patients ayant des antécédents de réactions indésirables au traitement par sulfasalazine doivent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Le traitement doit cesser immédiatement en cas de présence de symptômes aigus d'intolérance tels que les crampes abdominales, les douleurs abdominales aiguës, la fièvre, les maux de tête sévères et les éruptions cutanées.
- **Système sanguin** : Les dyscrasies sanguines graves n'ont été signalées que très rarement. Le traitement par Octasa doit cesser immédiatement en cas de soupçon ou signe de dyscrasie sanguine (signes d'hémorragie inexpliqués, ecchymoses, purpura, anémie, fièvre persistante ou mal de gorge), et les patients doivent consulter immédiatement un médecin. Il est recommandé de réaliser des analyses hématologiques (numération différentielle de la formule sanguine) avant le début du traitement par Octasa et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant. À titre de directive, des tests de suivi sont recommandés 14 jours après le début du traitement, puis deux à trois tests supplémentaires à des intervalles de 4 semaines. Si les résultats des tests sont normaux, des tests de suivi devraient être réalisés tous les 3 mois. En cas de présence d'autres symptômes, ces tests doivent être réalisés immédiatement.
- **Rénal** : La dysfonction rénale, y compris la néphropathie à changement minimal et la néphrite interstitielle aiguë et chronique, et l'insuffisance rénale ont été signalées chez les patients qui utilisent des produits de mésalamine. L'état des voies urinaires devrait être déterminé (bandelettes réactives) avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant. La prudence s'impose chez les patients dont les taux de créatinine sérique ou de protéinurie sont élevés. La possibilité d'une néphrotoxicité causée par la mésalamine devrait être présumée chez les patients dont la fonction rénale se détériore au cours du traitement. Il est recommandé que tous les patients subissent une évaluation de leur fonction rénale avant le début du traitement par Octasa et de façon régulière pendant le traitement. À titre de directive, des tests de suivi sont recommandés 14 jours après le début du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant les 12 semaines qui suivent. De brefs intervalles de surveillance peu après le début du traitement par Octasa aideront à découvrir de rares réactions rénales aiguës. En l'absence d'une réaction rénale aiguë, les intervalles de surveillance peuvent être prolongés à tous les 3 mois, puis de façon annuelle après 5 ans. En cas d'apparition de signes cliniques ou de résultats de laboratoire indiquant une dysfonction rénale, ces tests doivent être réalisés immédiatement. Le traitement par Octasa doit cesser immédiatement en cas de présence de dysfonction rénale et les patients doivent consulter immédiatement un médecin. OCTASA (comprimé de 1600 mg) est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une grave dysfonction rénale (voir 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Pulmonaire** : Les patients souffrant d'une maladie pulmonaire, notamment l'asthme, doivent être surveillés de très près pendant le traitement par Octasa.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

La dose doit être ajustée en fonction de la gravité de la maladie et de la tolérance.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Induction de la rémission : 3,2 g une fois par jour ou en doses fractionnées. 4,8 g/jour pourrait induire la rémission chez les patients atteints de CU qui ne répondent pas à 3,2 g/jour.

La poursuite du traitement doit être soigneusement envisagée chez les sujets ne répondant pas à la semaine 8.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

### 4.4 Administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Ils ne doivent pas être mâchés, écrasés ou cassés avant d'être avalés. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliment.

### 4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de ce médicament, la dose oubliée doit être prise immédiatement. Cependant, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sauter la dose oubliée et suivre l'horaire de dosage régulier. Ne jamais prendre une double dose.

## 5 SURDOSAGE

Il existe peu de données sur le surdosage (ex : suicide envisagé avec de fortes doses par voie orale de mésalamine). Les données disponibles n'indiquent pas une toxicité rénale ou hépatique. Il n'existe aucun antidote spécifique pour le surdosage de mésalamine, et le traitement est symptomatique et d'appoint.

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

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1– Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés de mésalamine à libération prolongée, 1600 mg	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique méthacrylate de méthyle (1:2), dioxyde de silicium, glycolate d'amidon sodique (type A), hypromellose, macrogol, monostéarate de glycéryle, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, phosphate de potassium monobasique, polysorbate-80, stéarate de magnésium

Octasa se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé oblong rouge/brun.

Plaquette thermoformée en PVC/aluminium. Conditionnements : 30, 60 ou 90 comprimés. Certaines tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Octasa contient un noyau de 1 600 mg de mésalamine recouvert d'un système de revêtement multicouche. Ce système se compose d'une couche de copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (Eudragit S) combinée à des particules d'amidon tapissant une couche moyenne de tampon alcalin (qui accélère la libération du médicament). Le revêtement est conçu pour retarder la libération de la mésalamine jusqu'à ce que les fluides intestinaux atteignent un pH de 7. L'amidon peut être digéré par les bactéries du côlon qui fournissent également un deuxième déclencheur pour la libération de la mésalamine du comprimé enrobé dans le côlon.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3.

### Généralités

Octasa et d'autres produits contenant de la mésalamine comportent des différences de caractéristiques de formulation et de libération pouvant entraîner des différences de concentrations de mésalamine libérées dans le côlon. S'il s'avère nécessaire de passer d'un produit contenant de la mésalamine à un autre produit contenant de la mésalamine, le prescripteur doit soigneusement évaluer l'analyse du rapport bénéfices/risques en fonction des conditions cliniques et de toutes les informations disponibles concernant les divers produits contenant de la mésalamine.

La mésalazine peut produire une coloration rouge-brun de l'urine après un contact avec de l'eau de Javel à base d'hypochlorite de sodium (par exemple, dans les toilettes nettoyées avec de l'hypochlorite de sodium contenu dans certains agents de blanchiment).

### Cancérogène et mutagène

Les données animales précliniques sont présentées à la section 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### Cardiovasculaire

Les réactions d'hypersensibilité cardiaque (myo- et péricardite) causée par la mésalamine n'ont été que rarement signalées avec Octasa. En cas de soupçon d'une hypersensibilité cardiaque causée par la mésalamine, l'utilisation d'Octasa doit cesser. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de myo- ou péricardite ou de réactions allergiques quelle que soit leur origine.

### Gastro-intestinal

La prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un ulcère gastrique ou duodéal actif.

### Hépatique/biliaire/pancréatique

La prudence s'impose lors de l'utilisation d'Octasa (ou d'autres composés qui contiennent ou qui sont transformés en mésalamine ou ses métabolites) chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique.

Lors de l'évaluation de complications hépatiques, il est important de garder à l'esprit que celles-ci sont souvent associées à la colite ulcéreuse.

Des cas d'insuffisance hépatique et de taux d'enzymes hépatiques élevés ont été signalés chez les

patients présentant une hépatopathie pré-existante lors du traitement par des produits de mésalamine (également appelée 5-ASA). Ainsi, Octasa est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction hépatique grave (voir 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez les patients atteints de dysfonction hépatique légère ou modérée, la prudence s'impose et Octasa doit être utilisé uniquement si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques pour les patients. Des tests sanguins (paramètres de fonction hépatique tels que ALT ou AST) doivent être réalisés avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant. À titre de directive, des tests de suivi sont recommandés 14 jours après le début du traitement, puis deux à trois tests supplémentaires doivent être réalisés toutes les 4 semaines. Si les résultats sont normaux, les tests de suivi doivent être réalisés tous les 3 mois. En cas de présence d'autres symptômes, ces tests doivent être réalisés immédiatement.

### **Immunitaire**

Certains patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la sulfasalazine peuvent présenter une réaction similaire à Octasa ou à d'autres composés qui contiennent ou qui sont transformés en mésalamine.

### **Peau**

Réactions cutanées graves :

L'utilisation de la mésalamine a été associée aux réactions cutanées graves et potentiellement mortelles suivantes :

- Effets indésirables cutanés graves (EICG),
- Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS),
- Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ),
- Nécrolyse épidermique toxique (NET).

### **Rénal**

Des cas signalés de dysfonction rénale, y compris la néphropathie à changement minimal, et la néphrite interstitielle aiguë ou chronique ont été associés aux produits de mésalamine et aux pro-médicaments de mésalamine. Octasa est contre-indiqué chez les patients présentant une dysfonction rénale grave (voir 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez les patients présentant une dysfonction rénale légère ou modérée, la prudence s'impose et Octasa doit être utilisé uniquement si les bénéfices l'emportent sur les risques. Il est recommandé que la fonction rénale soit évaluée chez tous les patients avant le début du traitement et de façon périodique pendant le traitement.

Des cas de néphrolithiase ont été signalés avec l'utilisation de la mésalamine, y compris des calculs contenant 100 % de mésalamine. Il est recommandé d'assurer un apport hydrique adéquat pendant le traitement.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

#### **• Fertilité**

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Il est recommandé que la fonction rénale de chaque patient soit évaluée (analyse des urines à l'aide de bandelettes), ainsi que la fonction hépatique (tests sanguins tels que ALT ou AST) et des analyses hématologiques (numération différentielle de la formule sanguine) avant le début du traitement par Octasa et de façon régulière pendant le traitement.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude convenable et bien contrôlée de l'utilisation d'Octasa chez les femmes enceintes. Des données publiées limitées sur la gamme de produits de mésalamine indiquent un taux élevé de naissances prématurées, mortinatalité et faible poids à la naissance. Ces événements indésirables de la grossesse sont également associés aux maladies intestinales inflammatoires actives. La mésalamine traverse la barrière placentaire. Les études sur la mésalamine dans la reproduction animale n'ont trouvé aucune preuve d'effets nocifs sur le fœtus.

Octasa doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice éventuel l'emporte sur le risque possible.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

La documentation indique que, suivant l'administration par voie orale ou rectale de produits contenant de la mésalamine aux femmes allaitantes, l'on retrouve de faibles quantités de mésalamine (également appelée 5-ASA) et des concentrations plus élevées du métabolite N-acétyl-5-ASA dans le lait maternel. La signification clinique de cela n'a pas été déterminée. Jusqu'à présent, seule une expérience limitée pendant la période d'allaitement chez les femmes est disponible.

Lorsqu'Octasa est utilisé chez les femmes qui allaitent, les nourrissons doivent être surveillés afin de détecter tout changement dans la consistance des selles. Si le nourrisson développe une diarrhée, l'allaitement doit être cessé. Des cas de diarrhée chez des nourrissons allaités exposés à la mésalazine ont été rapportés.

### 7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité d'Octasa n'ont pas été étudiées dans des populations pédiatriques. Octasa ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### 7.1.4 Personnes âgées

L'utilisation chez les personnes âgées doit se faire avec prudence et Octasa doit être prescrit seulement aux patients âgés présentant une fonction hépatique ou rénale normale ou non gravement affaiblie, voir 2 [CONTRE-INDICATIONS](#).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Normalement, Octasa est bien toléré. Des réactions indésirables au médicament spécifiques des organes affectant le cœur, les poumons, le foie, les reins, le pancréas, la peau et les tissus sous-cutanés ont été signalés. Le traitement doit cesser *immédiatement* en cas de présence de symptômes aigus d'intolérance tels que les crampes abdominales, la douleur abdominale aiguë, la fièvre, les maux de tête sévères et les éruptions cutanées. Des effets indésirables cutanés graves (EICG), qui comprennent une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalés en association avec un traitement par mésalamine (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les événements indésirables associés au traitement qui se sont produits à une fréquence  $\geq 1\%$  au cours de la période d'étude de 8 semaines (induction randomisée à double insu) sont présentés au tableau 1. La plupart des réactions indésirables associées à la prise d'Octasa étaient de gravité légère à modérée. 10,3 % des sujets ont signalé un événement indésirable associé au traitement (EIAT) à l'étude. Des arrêts du traitement en raison d'événements indésirables sont survenus chez 6,6 % des patients du groupe Octasa et chez 5,6 % des patients du groupe Asacol.

**Tableau 2 - Effets indésirables survenus au cours du traitement et associés au médicament à l'étude survenant chez  $\geq 1\%$  des patients comparativement au traitement par Asacol, étude de 8 semaines (induction randomisée à double insu)**

Effet indésirable	Octasa 1600 mg n = 409 n (%)	Asacol 400 mg* n = 408 n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	6 (1,5 %)	3 (0,7 %)
<b>Investigations</b>		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	5 (1,2 %)	2 (0,5 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Hématurie	5 (1,2 %)	2 (0,5 %)
Leucocyturie	5 (1,2 %)	2 (0,5 %)
Protéinurie	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)

\*Asacol (comprimés 4 x 400 mg)

## 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les événements indésirables survenus chez moins de 1 % des patients avec une fréquence plus élevée pour le traitement par 1600 mg d'Octasa comparativement au traitement par 400 mg d'Asacol dans l'étude de 8 semaines (induction randomisée à double insu) sont présentés ci-dessous.

**Troubles hématologiques et du système lymphatique :** anémie

**Troubles cardiaques :** tachycardie

**Troubles gastro-intestinaux :** gêne abdominale, flatulence, intoxication alimentaire, hémorroïdes, pancréatite aiguë, vomissements

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** pyrexie

**Troubles du système immunitaire :** réactions d'hypersensibilité

**Infections et infestations :** entérobiase, herpès buccal, pharyngite, sinusite, infection urinaire

**Investigations :** diminution des bicarbonates sanguins, augmentation de lactate déshydrogénase sanguine, diminution de l'hématocrite, diminution de la numération plaquettaire

**Troubles nutritionnels et métaboliques :** hypoalbuminémie, hypoprotéinémie, carence en fer

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, mal de dos  
**Troubles du système nerveux** : radiculopathie cervicale, migraine, somnolence  
**Troubles psychiatriques** : anxiété  
**Troubles rénaux et urinaires** : cétonurie, néphrolithiase  
**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : douleur périnéale  
**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : toux, dyspnée d'effort, épistaxis  
**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : éruptions cutanées, éruption cutanée érythémateuse, hypertrophie cutanée  
**Troubles vasculaires** : hypertension, hypotension

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Outre les événements indésirables signalés ci-dessus lors de l'essai clinique concernant Octasa, les événements indésirables suivants ont été signalés dans la documentation, ou l'expérience de marketing international ou national avec Octasa ou d'autres produits qui contiennent ou qui sont métabolisés en mésalamine. Comme plusieurs de ces événements ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue, il est impossible d'estimer la fréquence. La relation des événements signalés avec Octasa n'est pas claire dans de nombreux cas, et certains peuvent faire partie de la présentation clinique de la colite ulcéreuse.

Troubles hématologiques et du système lymphatique :	Éosinophilie (dans le cadre d'une réaction allergique), numérations de la formule sanguine altérées (anémie aplastique, agranulocytose, pancytopenie, neutropénie, leucopénie)
Troubles du système immunitaire :	Le syndrome de lupus érythémateux, la pancolite
Troubles du système nerveux :	Paresthésie, étourdissement, neuropathie périphérique
Troubles cardiaques :	Myocardite, péricardite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Réactions allergiques et fibrogènes pulmonaires (y compris le bronchospasme, l'alvéolite, l'éosinophilie pulmonaire, l'infiltration pulmonaire, la pneumonite), pneumonie interstitielle, pneumonie éosinophile, pleurésie, troubles pulmonaires
Troubles gastro-intestinaux :	Dyspepsie, diarrhée, nausée
Troubles hépatobiliaires :	Changements des paramètres de fonctionnement du foie (cholestase paramètres), hépatite, hépatite cholestatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Urticaire, prurit, alopecie, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS),

	photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET)
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :	Myalgie, syndrome lupoïde avec péricardite et pleuropéricardite comme symptômes importants ainsi que des éruptions cutanées et l'arthralgie
Troubles rénaux et urinaires :	Troubles de la fonction rénale, y compris la néphrite interstitielle aiguë et chronique et l'insuffisance rénale, le syndrome néphrotique, le dysfonctionnement rénal qui peuvent être réversibles lors d'un arrêt anticipé
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	Oligospermie (réversible)
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Intolérance à la mésalamine accompagnée d'une élévation de la protéine C-réactive et/ou d'une exacerbation des symptômes de la maladie sous-jacente, pyrexie, douleurs à la poitrine
Analyses :	Augmentation de la créatinine sanguine, perte de poids, diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de l'amylase, augmentation du taux de sédimentation des globules rouges, augmentation de la lipase, augmentation de l'azote uréique sanguin

Un nombre inconnu des effets indésirables mentionnés ci-dessus peuvent être associés à une maladie inflammatoire de l'intestin sous-jacente plutôt qu'à la mésalamine. Cela est particulièrement vrai pour les effets indésirables gastro-intestinaux, l'arthralgie et l'alopecie.

Pour éviter une dyscrasie sanguine résultant du développement d'une dépression médullaire, les patients doivent être étroitement surveillés, voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

En cas d'administration concomitante de mésalamine avec des médicaments immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine, la mercaptopurine (6 MP) ou la thioguanine, des infections potentiellement mortelles peuvent survenir, voir 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

### **Photosensibilité**

Des réactions plus graves ont été signalées chez des patients présentant des affections cutanées préexistantes telles que la dermatite atopique et l'eczéma atopique.

### **Pédiatriques**

Il n'existe aucune étude d'innocuité concernant l'utilisation d'Octasa dans des populations pédiatriques. On s'attend à ce que les organes cibles des réactions indésirables possibles chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes (cœur, poumons, foie, reins, pancréas, peau et tissu sous-cutané).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Chez les patients qui sont simultanément traités avec l'azathioprine, ou 6-mercaptopurine ou la thioguanine, il faut prendre en compte la possibilité d'une augmentation des effets myélosuppressifs de ces derniers, [voir 9.4 Interactions médicament- médicament](#). Par conséquent, une infection mortelle peut se produire. Les patients doivent être surveillés de près pour des signes d'infection et de myélosuppression. Les paramètres hématologiques, notamment les numérations leucocytaire, thrombocytaire et lymphocytaire doivent être surveillées régulièrement (de façon hebdomadaire), surtout lors du début d'un tel traitement combiné, voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#). Si les globules blancs sont stables après 1 mois, il semble justifié de réaliser des tests toutes les 4 semaines pour les 12 semaines suivantes, suivi de 3 intervalles de surveillance mensuels.

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses avec Octasa n'a été réalisée. Peu de données indiquent que la mésalamine réduit l'effet anticoagulant de la warfarine.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Azathioprine 6-Mercaptopurine	EC	Augmentation significative de la concentration sanguine moyenne du nucléotide 6-thioguanine, à l'inclusion et lors du suivi.	La prudence s'impose et la surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée.

EC = essai clinique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité d'un seul comprimé à libération prolongée de 1600 mg d'Octasa n'est pas comparable lorsqu'il est administré à jeun et dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Suite à l'administration dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories, il y a eu un retard du  $T_{max}$  d'environ 17,5 heures, des diminutions de l' $ASC_{0-T}$  et de la  $C_{max}$  et une forte variabilité de l' $ASC_{8-48}$  comparativement à l'administration à jeun (voir 10.3 [Pharmacocinétique, Absorption](#)).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament- examens de laboratoire

Plusieurs rapports indiquent la possibilité d'interférence avec les mesures, par chromatographie liquide, de normétanéphrine urinaire chez les patients exposés à la sulfasalazine ou son métabolite, la mésalamine, entraînant un résultat faux positif.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Octasa contient de la mésalamine, également nommée acide 5-aminosalicylique, qui a un effet anti-inflammatoire topique sur les cellules de la muqueuse colique dont les mécanismes n'ont pas encore été complètement élucidés. Il a été démontré que la mésalamine inhibe la migration stimulée par LTB<sub>4</sub> des macrophages intestinaux et peut ainsi réduire l'inflammation intestinale en limitant la migration des macrophages vers les zones enflammées. La production de leucotriènes pro-inflammatoires (LTB<sub>4</sub> et 5-HETE) dans les macrophages de la paroi intestinale est ainsi inhibée. Il a été démontré que la mésalamine active les récepteurs PPAR- $\gamma$  qui contrecarrent l'activation nucléaire des réponses inflammatoires intestinales.

## 10.2 Pharmacodynamie

Dans des conditions d'essai, la mésalamine a inhibé la cyclooxygénase et ainsi, la libération de thromboxane B<sub>2</sub> et de prostaglandine E<sub>2</sub>, mais la signification clinique de cet effet n'est pas encore claire. La mésalamine inhibe la formation du facteur d'activation des plaquettes. La mésalamine est également un antioxydant ; il a été démontré qu'elle diminue la formation des produits réactifs de l'oxygène et capte les radicaux libres.

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption :

La libération modifiée d'Octasa ne permet la libération de la mésalamine qu'à partir d'un pH supérieur à 7, c'est-à-dire dans l'iléon terminal et le côlon. D'après des données d'excrétion urinaire qui ont été collectées pendant 60 heures, environ 31 % d'une dose orale (prise à jeun) sont absorbés.

### Effet de l'alimentation

La biodisponibilité d'un seul comprimé à libération prolongée de 1600 mg d'Octasa n'est pas comparable lorsqu'il est pris à jeun et dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Suite à la prise d'une dose unique de 1600 mg de comprimés d'Octasa à libération prolongée chez des sujets ayant une alimentation riche en graisses et en calories, il y a eu un retard du T<sub>max</sub> d'environ 17,5 heures et des diminutions de l'ASC<sub>0-T</sub> et de la C<sub>max</sub> de 32 % et 35 %, respectivement, et une grande variabilité de l'ASC<sub>8-48</sub> comparativement à l'administration à jeun.

### Distribution :

Environ 43 % de la mésalamine et 78 % de l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique sont liés aux protéines plasmatiques. Environ 75 % de la dose administrée reste dans la lumière intestinale et les muqueuses. Le volume apparent moyen de distribution par kg de poids corporel (Vd<sub>w</sub>) était 12,1 L/kg. De faibles concentrations de mésalamine et d'acide N-acétyl-5-aminosalicylique ont été détectées dans le lait

maternel humain. La signification clinique n'a toutefois pas été déterminée.

**Métabolisme :**

La mésalamine est métabolisée par la muqueuse intestinale et par le foie en métabolite inactif acide N-acétyl-5-aminosalicylique. D'après des données d'excrétion urinaire, la dose absorbée est excrétée à > 90 % sous forme de métabolites

**Élimination :**

L'élimination de la mésalamine est essentiellement urinaire et fécale sous forme de mésalamine et de son métabolite N-acétyl. Environ 23 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines dans les 60 heures suivant l'ingestion d'aliments et 31 % lors de l'administration à jeun (dose unique d'Octasa de 1 600 mg). La demi-vie d'élimination médiane de la mésalamine était de 20 heures (intervalle : 5 à 77 heures).

**Populations et états pathologiques particuliers**

- **Grossesse et allaitement :** De faibles concentrations de mésalamine et d'acide N-acétyl-5-aminosalicylique ont été détectées dans le lait maternel humain. La signification clinique n'a toutefois pas été déterminée.

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

Ne pas conserver à des températures supérieures à 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine.

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

**12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

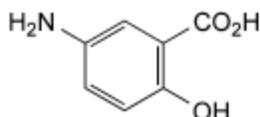
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Mésalamine (USAN)  
Mésalazine (INN, Ph. Eur., BP)

Nom chimique : acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque [également appelé acide 5-aminosalicylique (5-ASA)]

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>; 153,1

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La mésalamine est une poudre ou des cristaux de couleur quasiment blanche à rose pâle/gris/marron clair qui se décompose à 280 °C et est très légèrement soluble dans l'eau. Le pH de la suspension aqueuse à 2,5 % est de 3,5 à 4,5. Valeur pKa : 5,8.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### Induction de la rémission de la colite ulcéreuse modérément active

L'induction de la rémission chez les patients atteints de CU légère à modérée a été étudiée dans un essai multicentrique de phase 3, randomisé, à double insu, comparatif contre un traitement de référence, et de non-infériorité (TP0503) qui comparait l'innocuité et l'efficacité de 3,2 g d'Octasa par jour sous forme de comprimés de 1 600 mg à 3,2 g par jour d'ASACOL sous forme de comprimés de 400 mg et qui comprenait une étude d'extension en ouvert pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité à long terme de comprimés d'Octasa de 1 600 mg administrés sur une période de 26 semaines.

Un total de 817 patients atteints de CU active légère à modérée ont été évalués. Les patients admissibles ont été randomisés dans un rapport 1:1 et ont reçu 3,2 g/jour d'Octasa sous forme de comprimés de 1 600 mg (deux comprimés de 1 600 mg administrés une fois par jour) ou 3,2 g/jour d'ASACOL sous forme de comprimés de 400 mg (quatre comprimés de 400 mg administrés le matin et quatre comprimés de 400 mg le soir). Le critère d'évaluation principal de l'efficacité a été évalué à la semaine 8. Tous les patients qui ont répondu à l'ASACOL 400 mg ou l'Octasa 1 600 mg (réponse ou rémission) ont continué à recevoir le traitement de l'étude en insu jusqu'à 12 semaines.

**Tableau 4 - Résumé des données démographiques des patients atteints de CU légère à modérée qui ont participé aux essais cliniques**

Étude TP0503	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (Plan)	Sexe
TP0503 Induction de la rémission	Essai multicentrique, randomisé, à double insu, comparatif contre un traitement de référence et de non-infériorité.	Groupe 1 : 3 200 mg par jour par voie orale d'ASACOL 400 mg pendant 8 semaines  Groupe 2 : 3 200 mg par jour par voie orale d'Octasa 1 600 mg pendant 8 semaines	Groupe 1 : 408 patients atteints de CU  Groupe 2 : 409 patients atteints de CU 94,7 % des patients de l'étude avaient une CU modérée et 5,3 % avaient une CU légère avec un score Mayo moyen de 7,7	Group 1 : 43,31 (14,11)  Groupe 2 : 43,97 (14,54)	Groupe 1 : Homme 56,4 %  Groupe 2 : Homme 58,2 %
TP0503 Maintien de la rémission (étude d'extension en ouvert)	Étude d'extension en ouvert à 3 groupes avec un suivi sur un total de 38 semaines	Groupe 1 : 1,6 g/jour par voie orale  Groupe 2 : 3,2 g/jour par voie orale  Groupe 3 : 4,8 g/jour par voie orale	Groupe 1 : patients en rémission après 12 semaines d'induction  Groupe 2 : patients qui ont répondu, mais qui n'ont pas présenté de rémission après 12 semaines d'induction  Groupe 3 : patients qui n'ont pas répondu après 8 semaines d'induction à 3,2 g/jour	Groupe 1 : 41,74 (13,66)  Groupe 2 : 45,43 (14,69)  Groupe 3 : 43,23 (14,24)	Groupe 1 : Homme 55,9 %  Groupe 2 : Homme 53,6 %  Groupe 3 : Homme 62,8 %

L'âge moyen (ET) à l'inclusion était de 43,97 (14,54) et 43,31 (14,11) ans pour les groupes de traitement par Octasa sous forme de comprimés de 1 600 mg et par ASACOL sous forme de comprimés de 400 mg, respectivement, et variait de 18,1 à 82,1 ans.

La majorité des patients (93,5 %) étaient de type caucasien et 57,3 % étaient des hommes. L'IMC moyen (ET) pour ce groupe de patients était de 25,16 (4,59). Au total, 58 patients (7,1 %) étaient fumeurs au moment de l'étude. Au début de l'étude, le score Mayo moyen (ET) était de 7,7 (1,3) et de 7,6 (1,3) pour les groupes de traitement par Octasa sous forme de comprimés de 1 600 mg et par ASACOL sous forme de comprimés de 400 mg, respectivement.

**Tableau 5 - Résultats de l'étude TP0503 pour l'induction de la rémission de la CU légère à modérée**

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
Rémission clinique et endoscopique à la semaine 8 (analyse PP)	22,4 % (valeur p de non infériorité = 0,005)	24,6 %

Critères d'évaluation principaux pour la phase d'induction comparative à double insu :

Les taux de rémission clinique et endoscopique pour l'ensemble de données d'analyse PP étaient de 22,4 % et 24,6 % dans les groupes Octasa sous forme de comprimés de 1600 mg et ASACOL sous forme de comprimés de 400 mg, respectivement, avec une différence de -2,2 %. L'intervalle de confiance bilatéral à 95 % concernant cette différence était de -8,1 % à 3,8 % et la valeur p de non-infériorité associée était de 0,005.

Les taux de rémission clinique et endoscopique pour l'ensemble de données d'analyse PP des patients atteints d'une maladie confirmée par l'histopathologie étaient de 21,5 % et de 22,6 % dans les groupes Octasa sous forme de comprimés de 1600 mg et ASACOL sous forme de comprimés de 400 mg, respectivement, avec une différence de -1,1 %. L'intervalle de confiance bilatéral à 95 % concernant cette différence était de -7,3 % à 5,1 % et la valeur p de non-infériorité associée était de 0,002.

**Tableau 6 - Résultats de l'étude TP0503 dans le maintien de la rémission de la CU dans l'étude d'extension en ouvert**

Critères d'évaluation principaux	Groupe 1 : patients en rémission après 12 semaines d'induction	Groupe 2 : patients qui ont répondu, mais qui n'ont pas présenté de rémission après 12 semaines d'induction	Groupe 3 : patients qui n'ont pas répondu après 8 semaines d'induction à une dose de 3,2 g/jour
Rémission clinique à la semaine 38	70,3 % (IC à 95 %: 63,5 % à 76,5 %)	33,9 % (IC à 95 % : 28,4 % à 39,9 %)	30,7 % (IC à 95 %: 24,3 % à 37,6 %)

Critères d'évaluation principaux pour la phase de maintenance en ouvert :

À la semaine 38, 43,9 % (IC à 95 % : 40,1 % à 47,7 %) de tous les patients de l'étude étaient en rémission clinique. Pour chaque groupe de dose, le pourcentage de patients en rémission clinique était de 70,3 % (IC à 95 % : 63,5 % à 76,5 %) dans le groupe de dose à 1,6 g/jour, 33,9 % (IC à 95 % : 28,4 % à 39,9 %) dans le groupe de dose à 3,2 g/jour et 30,7 % (IC à 95 % : 24,3 % à 37,6 %) dans le groupe de dose de 4,8 g/jour.

### Critères d'évaluation secondaires pour la phase de maintenance en ouvert :

Pour tous les groupes de dose combinés (n = 675), 85,3 % (IC à 95 % : 82,4 % à 87,9 %) des patients ont présenté une réponse clinique à la semaine 38, 79,0 % (IC à 95 % : 75,7 % à 82,0 %) une réponse clinique et une réponse endoscopique et 61,6 % (IC à 95 % : 57,8 % à 65,3 %) une réponse endoscopique. Sur les 675 patients, 44,4 % (IC à 95 % : 40,7 % à 48,3 %) des patients étaient en rémission clinique et endoscopique et 24,7 % (IC à 95 % : 21,5 % à 28,2 %) en rémission endoscopique. De plus, 79,4 % (IC à 95 % : 76,2 % à 82,4 %) avaient un sous-score de saignement rectal de 0 et 46,7 % (IC à 95 % : 42,9 % à 50,5 %) avaient un sous-score de fréquence de selles de 0 à la semaine 38.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale :**

#### **Toxicité aiguë :**

La mésalamine a une faible toxicité orale aiguë, d'après des études réalisées sur les rats et les chiens. La dose létale médiane orale (LD<sub>50</sub>) de mésalamine déterminée chez les rats était de 4594 mg/kg.

Chez les chiens, la dose minimum entraînant des vomissements était de 577 mg/kg. Aucun chien n'est mort ou n'a été sacrifié à l'état moribond jusqu'à la dose maximum testée (6000 mg/chien, égal à 750 mg/kg), et ainsi, la dose LD<sub>50</sub> chez les chiens était considérée comme étant > 750 mg/kg.

#### **Toxicité à doses répétées :**

Les principaux organes cibles de la toxicité de la mésalamine sont les reins et le tube digestif, tels que déterminés dans des études menées sur les rats. Dans une étude de toxicité orale de 2 semaines chez les rats, la nécrose, l'ulcération et l'inflammation dans l'estomac glandulaire ont été observées à des doses de 360 et 1080 mg/kg/jour. Une nécrose papillaire rénale accompagnée d'une pyélonéphrite du parenchyme adjacent a également été observée à une dose de 1080 mg/kg/jour. À cette dose, un animal femelle est mort en raison d'insuffisance rénale compliquée par des lésions aux muqueuses gastriques. La nécrose papillaire rénale et l'ulcération et inflammation gastrique ont également été observées à des doses orales de 360 et 480 mg/kg/jour dans d'autres études sur les rats, y compris une étude de toxicité de 4 semaines, une étude de cancérogénicité de deux ans et deux études de toxicité sur la reproduction. La valeur NOAEL (no-observed-adverse-effect level, dose sans effet nocif observé) de la toxicité orale de la mésalamine chez les rats était considérée comme étant de 120 mg/kg/jour.

Chez les lapins, l'administration de la mésalamine par voie orale pendant 2 semaines à une dose de 1080 mg/kg/jour a entraîné une réduction de la prise alimentaire (femelles), la diarrhée (males) et de légères augmentations des mesures urinaires de protéine, bilirubine, acétone et urobilinogène. Aucun changement historique n'a été observé dans les organes à une dose quelconque. La valeur NOAEL de la toxicité orale de la mésalamine chez les lapins a été déterminée à 360 mg/kg/jour.

Chez les chiens, aucun effet nocif lié au principe actif n'a été observé à des doses allant jusqu'à 2000 mg/jour (175 à 200 mg/kg/jour) dans une étude de toxicité orale d'un an. Dans une seconde étude de toxicité orale d'un an, la conjonctivite mucoïde a été observée à des doses de 106 mg/kg/jour (1 mâle et 1 femelle) et 175 mg/kg/jour (1 femelle), ce que l'on a estimé être un effet spécifique à l'espèce. Aucun autre effet nocif lié au principe actif n'a été observé chez les chiens à des doses allant

jusqu'à 2000 mg/jour (175 mg/kg/jour). La valeur NOAEL de la toxicité orale de la mésalamine chez les chiens a été déterminée à 175 mg/kg/jour.

#### **Cancérogénicité :**

Deux études de cancérogénicité bien menées n'ont révélé aucune preuve de réponse tumorigène chez les souris ou les rats lors des tests réalisés aux doses maximales tolérées de 2000 et 480 mg/kg/jour, respectivement.

#### **Génotoxicité :**

Les résultats des tests de mésalamine étaient négatifs pour la génotoxicité dans les tests de génotoxicité *in vitro*, comprenant deux tests de mutation inverse bactérienne, des tests d'aberration chromosomique dans les cellules d'ovaires de hamsters chinois (CHO) et les cellules de fibroblastes des poumons de hamsters chinois, un test de mutagénicité de *Klebsiella pneumoniae*, des tests d'échange de chromatides sœurs dans les lymphocytes humains et les cellules CHO, et un test du micronoyau dans les lymphocytes humains. Les résultats des tests de mésalamine étaient également négatifs pour la génotoxicité dans deux tests de micronoyau érythrocytaire chez les souris *in vivo*.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Dans une étude générale sur la reproduction chez les rats, des doses de mésalamine allant jusqu'à 480 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale. Aucun effet sur la fertilité, la gestation, les indices de viabilité ou de lactation, la taille des portées, le poids des ratons ou la survie des ratons n'a été observé. Aucune anomalie externe ou interne liée à la mésalamine n'a été observée chez les ratons lors du sevrage. Il n'y a également eu aucun effet sur le nombre de fœtus viables ou résorptions foetales chez les mères examinées le 13<sup>e</sup> jour de la gestation (GD).

Dans des études sur le développement embryo-fœtal chez les rats et les lapins, les animaux ont reçu des doses de mésalamine allant jusqu'à 480 mg/kg/jour administrées par voie orale. Il n'y a eu aucun effet lié au composé dans le nombre total de sites de nidation, corps jaunes, pertes avant ou après la nidation, résorptions, indices de viabilité fœtale et distribution du sexe du fœtus. Les poids corporels moyens des fœtus étaient statistiquement considérablement réduits chez les rats du groupe à 480 mg/kg/jour, une dose qui entraînait une toxicité pour la mère ; ainsi, la réduction des poids corporels des fœtus n'était pas considérée comme représentative d'un effet direct de la mésalamine. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les lapins. Aucune tératogénicité liée au principe actif n'a été observée dans quelque espèce.

La valeur NOAEL de la toxicité pour la mère a été déterminée à 240 mg/kg/jour chez les rats et 480 mg/kg/jour chez les lapins. La valeur NOAEL de la toxicité pour le développement embryo-fœtal (tératogénicité) a été déterminée à 480 mg/kg/jour chez les rats et les lapins.

Dans une étude péri-/postnatale chez les rats, les animaux ont reçu des doses de mésalamine allant jusqu'à 480 mg/kg/jour administrées par voie orale à partir du 14<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour post-partum. Aucun effet lié au principe actif sur la gestation, la parturition, la lactation ou la viabilité néonatale n'a été observé. De même, aucune anomalie externe ou interne liée à la mésalamine n'a été observée chez les ratons. La valeur NOAEL de la toxicité pour la mère a été déterminée à 240 mg/kg/jour. La DSENO du développement des petits a été considérée comme étant de 120 mg/kg/jour en fonction des effets mineurs et transitoires sur le poids corporel observés à des doses plus élevées, ce qui peut avoir reflété la toxicité chez la mère.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

PrOCTASA®

#### Comprimés de mésalamine à libération prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Octasa** 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. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Octasa**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Allergie à un médicament à base de sulfasalazine** : Avant de prendre Octasa, informez votre professionnel de la santé si vous avez déjà eu une allergie à un médicament à base de sulfasalazine tel que la salazopyrine. Votre professionnel de la santé vous surveillera étroitement pendant que vous prenez Octasa. Arrêtez de prendre Octasa et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants : crampes ou douleurs abdominales, fièvre, mal de tête sévère ou éruption cutanée.
- **Problèmes sanguins** : Octasa peut causer des problèmes sanguins. Votre professionnel de la santé vérifiera vos numérations globulaires avant la prise d'Octasa et pendant que vous le prenez. Arrêtez de prendre Octasa et consultez immédiatement un médecin si vous présentez des problèmes sanguins. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour plus d'informations.
- **Problèmes rénaux** : Octasa peut causer des problèmes rénaux. Avant de prendre Octasa, informez votre professionnel de la santé si vous avez des problèmes rénaux. Votre professionnel de la santé vérifiera votre fonction rénale avant la prise d'Octasa et pendant que vous le prenez. Arrêtez de prendre Octasa et consultez immédiatement un médecin si vous avez des problèmes rénaux. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour plus d'informations.
- **Problèmes pulmonaires** : Octasa peut causer des problèmes pulmonaires. Avant de prendre Octasa, informez votre professionnel de la santé si vous avez des problèmes pulmonaires, y compris de l'asthme. Si vous avez des antécédents de problèmes pulmonaires, votre professionnel de la santé vous surveillera pour détecter tout problème pulmonaire pendant que vous prenez Octasa. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour plus d'informations.

#### Pourquoi utilise-t-on Octasa?

Octasa est utilisé pour traiter une maladie appelée « colite ulcéreuse ». Il est utilisé pour amorcer la rémission chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément active.

#### Comment Octasa agit-il?

Octasa est un médicament oral contre l'inflammation, agissant localement dans le côlon. L'efficacité du traitement se manifesterait par la diminution du sang dans les selles ainsi que celle du nombre de selles.

#### Quels sont les ingrédients de Octasa?

Ingrédient médicamenteux : mésalazine

Ingrédients non médicamenteux : Amidon de maïs, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique méthacrylate de méthyle (1:2), dioxyde de silicium, glycolate d'amidon sodique (type A), hypromellose, macrogol, monostéarate de glycéryle, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, phosphate de potassium monobasique, polysorbate-80, stéarate de magnésium

**Octasa se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comme comprimés 1600 mg à libération prolongée

**N'utilisez pas Octasa dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique à la mésalazine ou à l'un des autres composants dans l'Octasa
- si vous êtes allergique aux salicylates, comme Aspirin®
- si vous souffrez de graves troubles hépatiques
- si vous souffrez de graves troubles rénaux
- si vous souffrez d'un blocage ou d'une obstruction des voies urinaires
- si vous êtes incapable d'avaler le comprimé entier

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Octasa, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes au foie
- si vous avez déjà eu une réaction allergique liée au cœur telle qu'une inflammation du muscle cardiaque ou du péricarde
- si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des cloques ou des plaies buccales après avoir utilisé de la mésalazine
- si vous avez un ulcère à l'estomac

**Autres mises en garde**

*Évaluation :*

Avant et pendant que vous prenez Octasa, votre médecin peut surveiller votre foie, vos reins, votre sang et vos poumons pour assurer qu'ils fonctionnent correctement.

*Grossesse :*

Avant de prendre Octasa, informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Vous ne devez pas utiliser Octasa pendant que vous êtes enceinte, sauf si votre professionnel de la santé vous conseille de le faire.

*Allaitement :*

Avant de prendre Octasa, informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Octasa est libéré dans le lait maternel et peut avoir un effet sur votre bébé. Il est important de surveiller les selles de votre bébé et de contacter immédiatement votre médecin s'il a la diarrhée. Votre médecin pourrait vous conseiller d'arrêter d'allaiter votre bébé.

*Coloration des urines :*

Vous pouvez observer une coloration rouge-brune de l'urine après avoir utilisé des toilettes traitées avec des produits de blanchiment. Il s'agit d'une réaction chimique entre la mésalazine et l'eau de Javel et est inoffensive.

*Enfants et adolescents :*

La sécurité et l'efficacité d'Octasa pour cette tranche d'âge n'ont pas été établies.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec Octasa :**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Si vous prenez des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire, tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine ou la thioguanine, votre médecin vous surveillera étroitement pour détecter tout signe d'infection (comme de la fièvre) et vérifiera également régulièrement votre numération globulaire.

- Les médicaments qui empêchent la formation de caillots sanguins (tels que la warfarine).

#### **Comment utiliser Octasa?**

- Prenez toujours Octasa exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain(e).
- Vous pouvez prendre le comprimé avec ou sans nourriture.
- Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau.
- NE PAS mâcher, écraser ou rompre les comprimés avant de les avaler.

#### **Dose habituelle**

Adultes :

Votre médecin décidera quelle dose vous devez prendre. La dose habituelle pour commencer la rémission est de 2 à 3 comprimés pris une fois par jour ou en doses fractionnées.

#### **Surdose**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Octasa, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée**

Si vous oubliez de prendre une dose au bon moment, vous devez la prendre dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, prenez simplement la dose suivante comme d'habitude. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Octasa?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Octasa. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Douleur à l'estomac
- augmentation des enzymes hépatiques
- changements urinaires (sang, infection des voies urinaires, changement de couleur ou consistance mousseuse)
- faible nombre de globules rouges

- le cœur bat trop vite
- flatulences, vomissements
- intoxication alimentaire
- hémorroïdes
- démangeaison rectale
- maux de gorge et toux ou essoufflement, boutons de fièvre
- Infection des sinus
- problèmes sanguins (faible taux de bicarbonate, augmentation de la lactate déshydrogénase, diminution de l'hématocrite, faible taux de protéines, faible teneur en fer)
- faibles niveaux d'albumine
- des douleurs corporelles telles que les douleurs arthritiques, périnéales, cervicales et dorsales
- migraine
- fatigue
- anxiété
- taux élevé de cétones dans l'urine
- calculs rénaux et douleurs rénales associées
- saignement de nez
- tension artérielle élevée ou basse
- indigestion, nausées, diarrhée
- nombre élevé de globules blancs appelés granulocytes éosinophiles
- urticaire, démangeaisons cutanées
- sensation de picotement, de fourmillement et d'engourdissement
- faiblesse et douleurs, normalement des mains et des pieds
- maux de tête, vertiges
- sensibilité accrue de votre peau au soleil et aux ultraviolets (photosensibilité)
- douleurs musculaires ou articulaires
- perte de cheveux
- perte de poids
- faible nombre de spermatozoïdes (réversible)
- tests de laboratoire hors de la plage normale

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Myocardite/Péricardite</b> (inflammation du muscle cardiaque et de la muqueuse autour du cœur) : douleurs à la poitrine, palpitations, essoufflement			✓
<b>TRÈS RARE</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Problèmes sanguins</b> , y compris faible taux de globules sanguins et de plaquettes : ecchymoses inexplicables (sans blessure), saignement sous la peau, anémie (sensation de fatigue, faiblesse et pâleur, en particulier sur les lèvres, les ongles et l'intérieur des paupières), fièvre (température élevée), mal de gorge ou saignements inhabituels (p. ex. saignements de nez)			✓
<b>Problèmes de foie</b> , y compris hépatite (inflammation du foie) : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur ou gonflement abdominal, nausées ou vomissements, fatigue		✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen et dans le dos, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements, sensibilité au toucher de l'abdomen		✓	
<b>Réactions allergiques</b> : éruption cutanée, démangeaisons			✓
<b>Problèmes pulmonaires</b> : difficulté à respirer, respiration sifflante, toux, respiration rapide ou fièvre			✓
<b>Troubles rénaux</b> , y compris inflammation et cicatrisation des reins et insuffisance rénale : enflure aux extrémités, urine de consistance mousseuse, fatigue, perte de poids et présence de sang dans les urines			✓
<b>Fièvre médicamenteuse</b> (fièvre qui se produit pendant l'utilisation du médicament et qui disparaît lors de l'arrêt du traitement)		✓	
<b>INCONNU</b>			
<b>Troubles du système immunitaire</b> (syndrome lupoïde, qui peut entraîner une inflammation du péricarde ou des membranes autour des poumons et du cœur, des éruptions cutanées et/ou des douleurs articulaires)		✓	
<b>Réactions d'intolérance</b> : augmentation des symptômes de la maladie sous-jacente, nausées, diarrhée sanglante, crampes abdominales, douleurs abdominales aiguës, fièvre, maux de tête sévères et éruption cutanée			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Réactions cutanées graves</b> : fièvre, symptômes pseudo-grippaux, plaques rougeâtres non surélevées, en forme de cible ou circulaires sur le tronc, souvent accompagnées de cloques centrales, desquamation de la peau, ulcères dans la bouche, la gorge, le nez, sur les organes génitaux et les yeux, éruption cutanée généralisée, fièvre et des ganglions lymphatiques hypertrophiés			✓

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- 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 courriel, 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.

#### Conservation

Ne pas conserver à des températures supérieures à 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine.

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

#### Pour en savoir plus sur Octasa :

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html> ou en composant le 1-866-391-4503

OCTASA® est une marque de Tillotts Pharma AG, Rheinfelden, Suisse.

Le présent dépliant a été rédigé par Tillotts Pharma AG.

Importé et distribué par :

C.R.I.

Burlington, ON, L7N 3G2

Dernière révision : Octobre 17, 2023