

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

PrOCTASA™

Mésalamine*

Comprimés (libération prolongée), 800 mg, par voie orale

Anti-inflammatoire gastro-intestinal inférieur

Tillotts Pharma AG
Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden
Suisse

Date d'approbation initiale :
30 juin 2017
Date de révision :
06 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 252860

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

* également appelée acide 5-aminosalicylique (5-ASA)

TABLEAU DES MATIÈRES

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

TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
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
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	14

9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action	15
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	18
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	18
14	ESSAIS CLINIQUES	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats de l'étude	19
15	MICROBIOLOGIE	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Octasa (800 mg ; comprimés de mésalamine [également appelée acide 5-aminosalicylique] à libération prolongée) est indiqué pour :

- le traitement de la colite ulcéreuse modérément active

1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : La sécurité et l'efficacité de l'Octasa n'ont pas été établies chez les enfants.

Octasa (comprimé de 800 mg) est contre-indiqué chez les patients incapables d'avaler un comprimé entier.

1.2 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

Octasa (comprimé de 800 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 médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- Les patients ayant des antécédents de sensibilité aux salicylates
- Dysfonction hépatique grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Dysfonction rénale grave (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) ; (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Les patients atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux
- Les patients atteints d'une obstruction des voies urinaires
- Les patients incapables d'avaler le comprimé entier

3 ENCADRÉ « 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) avant le début du traitement par Octasa et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- **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. Octasa (comprimé de 800 mg) est contre-indiqué chez les patients présentant une dysfonction rénale grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). 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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- **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

Les patients atteints d'une colite ulcéreuse devraient être informés que la colite ulcéreuse disparaît rarement complètement. L'arrêt soudain d'Octasa (comprimés de 800 mg) n'est pas recommandé et peut entraîner une rechute. Il est important que les patients respectent la posologie prescrite par leur médecin ; ainsi, le risque de rechute peut être considérablement réduit.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Pour le traitement d'une colite ulcéreuse modérément active :

Adultes

La posologie quotidienne habituelle chez l'adulte est de 6 comprimés (4,8 g) d'Octasa (comprimé de 800 mg), administrés par voie orale une fois par jour ou en doses fractionnées avec ou sans nourriture.

Gériatrie (≥ 65 ans)

La posologie adulte habituelle peut être prise à moins que la fonction hépatique ou rénale ne soit gravement détériorée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Aucune étude clinique n'a été menée parmi la population gériatrique.

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

4.4 Administration

- Avaler les comprimés tout entiers, en faisant attention de ne pas briser l'enrobage externe. L'enrobage externe est conçu pour rester intact afin de protéger l'ingrédient actif jusqu'à ce qu'il atteigne l'iléon terminal, où l'enrobage du comprimé se dissout et le contenu du comprimé est libéré dans l'iléon terminal et le côlon.
- Prendre les comprimés d'Octasa (comprimé de 800 mg) uniquement tel que prescrit. Ne pas modifier la quantité ou la fréquence des comprimés ingérés sans d'abord consulter votre médecin.
- Ce qui semble être des comprimés entiers ou partiels peut apparaître de façon rare dans les selles. Si cela se produit de façon régulière, consulter votre médecin.

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) qui 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 POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée, 800 mg	acétone, alcool isopropylique, copolymère d'acide méthacrylique de méthacrylate de méthyle (1:2), glycolate d'amidon sodique (de type A), lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, macrogol 6000, polyvidone, stéarate de magnésium, talc et triéthylcitrate.

Les comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée sont disponibles pour une administration par voie orale sous forme de comprimés oblongs de couleur rouge/marron enrobés.

Chaque comprimé à libération prolongée contient 800 mg de mésalamine. Octasa comporte une formule de base traditionnelle de comprimé à désintégration avec une pellicule d'enrobage contenant un copolymère au comportement de dissolution sensible au pH suivant : les comprimés à libération prolongée sont conçus pour résister à la libération de la substance médicamenteuse dans le milieu acide de l'estomac et de l'intestin grêle (testé à un pH de 1,0 et un pH de 6,4), alors que la désintégration et la libération de la substance médicamenteuse doit se produire à un pH de 7 (testé à un pH de 7,2) pour assurer la libération de la mésalamine à l'endroit cible, c'est-à-dire l'iléon terminal et au-delà.

Les comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée sont disponibles sous forme de plaquettes alvéolées en aluminium/PVC, chacune contenant dix comprimés. Les plaquettes alvéolées sont emballées dans des cartons contenant 20 ou 180 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Un nombre limité de cas de comprimés entiers dans les selles ont été signalés. Ce qui semble être des comprimés entiers peut représenter les coquilles largement vides des comprimés pelliculés. En cas d'observation répétée de comprimés dans les selles, le patient doit consulter son médecin.

Octasa (comprimé de 800 mg) 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.

Cancérogénèse et mutagenèse

Voir 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 quelles que soient leur origine.

Gastro-intestinal

L'exacerbation aiguë des symptômes de colite, caractérisée par les crampes, les douleurs abdominales, la diarrhée sanglante et parfois la nausée, a été signalée chez les patients dans les essais cliniques contrôlés d'Octasa (800 mg).

Octasa (800 mg) est contre-indiqué chez les patients atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux existants (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Hématologique

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) 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.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La prudence s'impose lors de l'utilisation d'Octasa (comprimé de 800 mg) (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 (comprimé de 800 mg) 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 (comprimé de 800 mg) 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 (comprimé de 800 mg) ou à d'autres composés qui contiennent ou qui sont transformés en mésalamine.

Rénal

Des cas signalés de dysfonction rénale, y compris la néphropathie à changement minimal, la néphrite interstitielle aiguë ou chronique ont été associés aux produits de mésalamine et aux pro-médicaments de mésalamine. Octasa (comprimé de 800 mg) 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 (comprimé de 800 mg) doit être utilisé uniquement si les bénéfices l'emportent sur les risques.

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 détériore au cours du traitement.

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.

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.

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 (état des voies urinaires via bandelettes), ainsi que la fonction hépatique (tests sanguins tels que ALT ou AST) et des analyses hématologiques (numération différentielle) 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 (comprimé de 800 mg) chez les femmes enceintes. Des données publiées limitées sur la gamme de produits de mésalamine indiquent un taux élevé de naissances prématurées, mortalité 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 (comprimé de 800 mg) doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice éventuel l'emporte sur le risque possible.

7.1.2 Allaitement

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-acetyl-5-ASA dans le lait maternel. La signification clinique de cela n'a pas été déterminé. 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

Enfants (< 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.

7.1.4 Personnes âgées

L'utilisation chez les personnes âgées doit se faire avec prudence et Octasa (comprimé de 800 mg) doit être prescrit aux personnes âgées 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 (comprimé de 800 mg) 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. Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées étaient la colite ulcéreuse suivie par l'hématurie et la cétonurie.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais 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 comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée ont été évalués chez 140 patients atteints d'une colite ulcéreuse légèrement ou modérément active dans une étude contrôlée sur une période de

10 semaines comparant la sécurité et l'efficacité contre celles d'un placebo. Les effets indésirables liés au traitement dans le groupe traité par Octasa les plus fréquemment signalés étaient l'aggravation de la colite ulcéreuse (3,6 %), de l'hématurie (2,9 %) et de la cétonurie (2,1 %).

Le **Tableau 1** énumère les réactions indésirables liées au traitement qui se sont présentées à une fréquence de ≥ 1 % dans les groupes traités par Octasa et au placebo. Toutes les réactions indésirables associées à l'utilisation des comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée étaient d'intensité légère ou modérée. Les arrêts du traitement se sont produits chez 8,6 % des patients du groupe traité par Octasa et chez 21,3 % des patients du groupe traité au placebo. La plupart des réactions indésirables liées au médicament entraînant l'arrêt du médicament à l'étude étaient liées à l'aggravation de la colite ulcéreuse.

Tableau 1 – Réactions indésirables au médicament liées aux comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée dans la colite ulcéreuse active légère et modérée à une fréquence de ≥ 1 % par rapport au placebo

	Octasa 800 mg n = 140 (%)	placebo n = 141 (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	1,4	0,7
Éosinophilie	1,4	0,0
Leucocytose	1,4	0,0
Macrocytose	1,4	0,0
Monocytopénie	1,4	2,8
Troubles gastro-intestinaux		
Aggravation de la colite ulcéreuse	3,6	8,5
Hémorroïdes	1,4	0,0
Troubles hépatobiliaires		
Hyperbilirubinémie	1,4	1,4
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	1,4	0,7
Troubles rénaux et urinaires		
Hématurie	2,9	2,1
Cétonurie	2,1	0,7

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les réactions indésirables au médicament liées au traitement suivantes n'ont été signalées que rarement (moins de 1 %) par les patients atteints d'une colite ulcéreuse légèrement ou modérément active traités avec des comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée :

Troubles hématologiques et du système lymphatique : hypochromasie, leucopénie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : bradycardie, tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales supérieures, douleurs gastro-intestinales, dyspepsie

Troubles généraux et réactions au point d'administration : pyrexie

Troubles hépatobiliaires : hypertransaminasémie

Troubles nutritionnel et métaboliques : hyperuricémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, myalgie

Troubles rénaux et urinaires : azotémie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : troubles menstruels

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruptions cutanées, rosacée

Troubles vasculaires : hypertension

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Outre les événements indésirables signalés ci-dessus lors de l'essai clinique concernant Octasa (comprimé de 800 mg), les événements indésirables suivants ont été signalés dans la documentation, ou l'expérience de marketing international ou domestique avec Octasa (comprimé de 800 mg) 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 (comprimé de 800 mg) 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 globulaires altérées (anémie aplastique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie)

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité telles que l'exanthème allergique, la fièvre médicamenteuse, le syndrome de lupus érythémateux, la pancolite

Troubles du système nerveux : paresthésie, mal de tête, étourdissement, neuropathie périphérique

Troubles cardiaques : myocardite, péricardite

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : réactions allergiques et fibrogènes pulmonaires (y compris la dyspnée, la toux, le bronchospasme, l'alvéolite, l'éosinophilie pulmonaire, l'infiltration pulmonaire, la pneumonite), pneumonie interstitielle, pneumonie éosinophile, pleurésie, troubles pulmonaires

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhée, flatulence, nausée, vomissement, pancréatite aiguë

Troubles hépatobiliaires : changements des paramètres de fonctionnement du foie (augmentation des paramètres des transaminases et cholestase), hépatite, hépatite cholestatique

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruptions cutanées, urticaire, prurit, alopecie

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os : myalgie, arthralgie, syndrome lupoïde avec la péricardite et la 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 accrue à la mésalamine contenant de la protéine C-réactive et/ou exacerbation des symptômes de maladie sous-jacente, pyrexie, douleurs à la poitrine

Analyses : augmentation de la créatinine sanguine, baisse 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

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 cellulaires leucocyte, thrombocyte et lymphocyte doivent être surveillés 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 (comprimé de 800 mg) n'a été réalisée. Peu de données indiquent que la mésalamine réduit l'effet anticoagulant de la warfarine.

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).

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 (**Tableau 2**).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Azathioprine 6-Mercaptopurine	EC	Augmentations significatives des concentrations nucléotides moyennes de 6-thioguanine sanguine entière de la base la plupart du temps	La prudence s'impose et la surveillance de concentration thérapeutique est recommandée.

Légende : EC = essai clinique

9.5 Interactions médicament-aliment

Suite à une consommation alimentaire simultanée, une dose unique de 2,4 g de mésalamine (3 comprimés d'Octasa à libération prolongée) a entraîné des quantités mesurables de mésalamine après 14,5 h (t_{lag} médian) par rapport à 4,5 h (t_{lag} médian) lors de l'administration à jeun. Ainsi, la consommation alimentaire simultanée mène à une prolongation du temps de latence médian d'environ 10 heures.

Les valeurs C_{max} de mésalamine ont augmenté 1,69 fois, et le degré d'exposition ($AUC_{0-t_{last}}$) a augmenté 1,23 fois suivant une consommation alimentaire simultanée.

De la même façon, les valeurs C_{max} de mésalamine de N-acétyle ont augmenté 1,28 fois suivant une consommation alimentaire simultanée, alors que le degré d'exposition n'a pratiquement pas changé.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests 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 grâce à un mécanisme qui n'a pas encore été complètement clarifié. Il a été démontré que la mésalamine inhibe la migration stimulée par LTB4 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 (LTB4 et 5-HETE) dans les macrophages de la paroi intestinale est inhibée. Il a été récemment démontré que la mésalamine active les récepteurs PPAR- γ 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_2 et de prostaglandine E_2 , 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 « oxygène » réactifs et capte les radicaux libres.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'Octasa 800 mg chez les volontaires sains à l'état de jeûne

	C_{max} (moyenne géométrique)	T_{max} (médian)	t_½ (h) (médian)	ASC_{0-∞}	CL (moyenne géométrique)	Vd (moyenne géométrique)
Dose unique	387.86 ng/mL	14.0 h	17 h	7553.00	318 L/h	76.06 L/kg

Absorption

Les comprimés d'Octasa sont enrobés d'un polymère sensible au pH qui permet la libération de la mésalamine uniquement à un pH supérieur à 7, c'est-à-dire à l'intérieur de l'iléon terminal et du côlon. Ainsi, la mésalamine peut être disponible pour le côlon entier. Suite à toute interruption initiale de l'enrobage, la mésalamine continuera à être libérée, quel que soit le pH. Les comprimés d'Octasa sont conçus pour minimiser l'absorption systémique de la mésalamine depuis l'appareil digestif.

Après une dose unique de 2,4 g de mésalamine, (3 comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée) chez des volontaires en bonne santé à jeun, des quantités mesurables de mésalamine (> 2,00 ng/mL) de mésalamine ont été observées dans le plasma après 4,5 h (t_{lag} médian). La valeur moyenne C_{max} géométrique de la mésalamine était de 387,86 ng/mL avec un t_{max} médian de 14,0 h, alors que celle de l'acide N-acétyle-5-aminosalicylique était de 971,09 ng/mL avec un t_{max} médian identique de 14,0 h.

En fonction de la récupération de mésalamine non altérée et le métabolite principal d'acide N-acétyle-5-aminosalicylique dans l'urine collectée après l'administration par voie orale pendant la période de jeun, environ 23 % de la dose (plus de 95 % sous forme de métabolite) a été excrétée par voie rénale dans les 60 h.

Après une consommation alimentaire simultanée dans la même étude, une dose unique de 2,4 g de mésalamine a entraîné des quantités mesurables de mésalamine après 14,5 h (t_{lag} médian). La valeur moyenne C_{max} géométrique de la mésalamine était de 653,56 ng/mL avec un t_{max} médian de 30,0 h, alors que celle de l'acide N-acétyle-5-aminosalicylique était de 1245,46 ng/mL avec un t_{max} médian de 30,0 h.

En fonction de la récupération de mésalamine non altérée et le métabolite principal d'acide N-acétyle-5-aminosalicylique dans l'urine collectée après l'administration par voie orale pendant l'alimentation, environ 23 % de la dose (plus de 95 % sous forme de métabolite) a été excrétée par voie rénale dans les 60 h.

Après une consommation alimentaire simultanée, les valeurs C_{max} de mésalamine ont augmenté 1,69 fois, et le degré d'exposition (AUC_{0-tlast}) a augmenté 1,23 fois. Quant à l'acide N-acétyle-5-aminosalicylique suite à une consommation alimentaire simultanée, les valeurs C_{max} ont augmenté 1,28 fois, alors que son degré d'exposition n'a pratiquement pas changé.

Distribution

Environ 43 % de mésalamine et environ 78 % d'acide N-acétyle-5-aminosalicylique sont liés aux protéines plasmatiques. Environ 77 % de la dose administrée reste dans la lumière intestinale et les muqueuses. Le volume apparent moyen de distribution par kg de poids corporel (V_{d_w}) était de 147,73 L/kg (moyenne géométrique : 76,06 L/kg) après une dose unique de 2,40 g de mésalamine (3 comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée) chez les volontaires en santé à jeun. En fonction de l'absorption de 23,2 % de la dose administrée, ce paramètre est égal à 34,27 L/kg (moyenne géométrique : 17,65 L/kg).

De faibles concentrations de mésalamine et d'acide N-acétyle-5-aminosalicylique ont été décelées dans le lait maternel humain. La signification clinique de cela n'a pas encore été déterminée.

Métabolisme

La mésalamine est métabolisée par la muqueuse intestinale et le foie en un métabolite inactif, l'acide N-acétyle-5-aminosalicylique. Environ 96 % du médicament récupéré dans l'urine après l'administration par voie orale se trouve sous forme du métabolite principal d'acide N-acétyle-5-aminosalicylique.

Élimination

L'élimination de la mésalamine est essentiellement urinaire et fécale sous forme de mésalamine et son métabolite N-acétyle. La moyenne géométrique de la clairance de la mésalamine apparente après une administration de 2,40 g de mésalamine (3 comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée) chez les volontaires en santé à jeun était d'environ 318 L/h (moyenne géométrique, CV % = 137,67 %, intersujet). La demi-vie d'élimination médiane était de 17 h, allant de 10 à 50 h.

Environ 23 % de la dose totale administrée a été récupérée dans l'urine dans les 60 h suivant une administration à jeun, principalement sous forme d'acide N-acétyle-5-aminosalicylique et du composé parent (environ 1 %).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Ne pas conserver à des températures supérieures à 25 °C. Conserver dans l'emballage d'origine.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

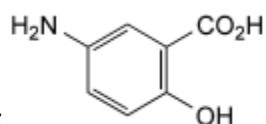
Nom propre : Mésalamine (USAN)

[également connu sous le nom acide 5-aminosalicylique (5-ASA)]

Mésalazine (INN, Ph. Eur., BP)

Nom chimique : acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₇H₇NO₃ 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 de 2,5 % est de 3,5 à 4,5. Valeur pKa : 5,8.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

TP0203 était un essai à double insu, randomisé et contrôlé contre placebo. Deux cent quatre-vingt-un (281) patients, hommes et femmes, ont été assignés aléatoirement à deux groupes de traitement dans un rapport de 1:1.

Les patients adultes (≥ 18 ans) faisant l'objet d'un diagnostic documenté de Colite ulcéreuse (UC) étaient autorisés à participer s'ils répondaient à tous les critères suivants : (1) la maladie s'étendait à au moins 15 cm de la marge de l'anus et (2) UC légèrement ou modérément active définie par un indice UCDAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index) modifié de 4 à 10 avec un indice de sigmoïdoscopie ≥ 2 et un indice de saignements rectaux ≥ 1.

Cent quarante (140) sujets ont reçu 4,8 g/jour d'Octasa (3 comprimés de 800 mg deux fois par jour), et cent quarante et un (141) sujets ont reçu un placebo. L'étude a duré 10 semaines. Tous les schémas de traitement ont été administrés par voie orale, avec ou sans nourriture. Les sujets assignés aléatoirement au groupe de traitement de 4,8 g/jour d'Octasa ont reçu trois comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée le matin et trois comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée le soir. Les sujets assignés aléatoirement au groupe placebo ont reçu trois placebos le matin et trois placebos le soir.

Les groupes traités et témoins étaient similaires en termes de caractéristiques démographiques telles que l'âge (moyenne de 42,35 ± 14,25 ans et 40,41 ± 13,80 ans, respectivement, plage de 18,5 à 79,4 ans). Les sujets étaient d'origine ethnique caucasienne (environ 80 %) ou asiatique (environ 20 %). Environ 60 % des sujets étaient des hommes (**Tableau 4**).

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour la colite ulcéreuse légèrement ou modérément active

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
TPO203 (ITT)	Double insu, randomisé, contrôlé par placebo	Comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée (4,8 g/jour) par voie orale pendant 10 semaines, ou placebo pendant 10 semaines	Comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée n=140 placebo n=141	Comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée : 42,35 ± 14,25 ans Placebo : 40,41 ± 13,80 ans, (18,5 à 79,4 ans)	M/F (rapport 1:1)

Les évaluations d'efficacité ont inclus les symptômes cliniques, la sigmoïdoscopie flexible, la détermination de l'indice d'activité de la maladie d'UC mesuré par l'UC-DAI modifié et l'UCCS (Ulcerative Colitis Clinical Score). Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (ITT) qui incluaient tous les sujets randomisés.

14.2 Résultats de l'étude

Le pourcentage de patients atteints de colite ulcéreuse légèrement ou modérément active qui ont été classés comme faisant partie de la réussite du traitement après 10 semaines de traitement par Octasa en fonction de la population de l'étude ITT sont présentés dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 – Sommaire des paramètres principaux à la semaine 10 (population des sujets retenus au début de l'étude ; ITT)

Paramètres principaux	Octasa 800 mg (n = 140)	Placebo (n = 141)	Valeur p
Rémission clinique à la semaine 10	57 (40,7%)	30 (21,3%)	< 0,001
Rémission endoscopique à la semaine 10	73 (52,1 %)	52 (36,9 %)	0,010

La rémission clinique et la rémission endoscopique à la semaine 10 étaient considérées comme mesures principales d'efficacité. Pour la population ITT, la rémission clinique à la semaine 10 a été obtenue chez 57 (40,7 %) des sujets qui avaient reçu des comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée et chez 30 (21,3 %) des sujets qui avaient reçu le placebo ($p < 0,001$; 95 % CI 8,6 %, 29,6 %). La rémission endoscopique à la semaine 10 a été obtenue chez 73 (52,1 %) des sujets qui avaient reçu des comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée et chez 52 (36,9 %) des sujets qui avaient reçu le placebo ($p = 0,010$; 95 % CI 3,6 %, 26,3 %).



Une tendance similaire a été observée à la semaine 6. Pour la population ITT, la rémission clinique à la **semaine 10** a été obtenue chez 42 (30,0 %) des sujets qui avaient reçu des comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée et chez 29 (20,68 %) des sujets qui avaient reçu le placebo. Cependant, une signification statistique n'a pas été obtenue à la semaine 6 ($p = 0,069$; 95 % CI de la différence entre les groupes = [-0,7 %, 19,43 %]). La rémission endoscopique à la semaine 6 a été obtenue chez 64 (45,7 %) des sujets qui avaient reçu des comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée et chez 35 (24,8 %) des sujets qui avaient reçu le placebo ($p < 0,001$; 95 % CI 9,7 %, 31,3 %).

Les résultats des critères secondaires clé à la semaine 10 (ITT) sont présentés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 – Sommaire des paramètres secondaires à la semaine 10 (population des sujets retenus au début de l'étude ; ITT)

Paramètres secondaires	Octasa 800 mg (n = 140)	Placebo (n = 141)	Valeur p
Amélioration à la semaine 10	62,9 %	40,4 %	< 0,001
Changement de l'indice UC-DAI ^a modifié	-3,8±2,3	-2,1±2,7	< 0,001
Changement de l'indice proctosigmoïdoscopique flexible ^a	-0,8±0,8	-0,5±0,7	0,002
Changement de la fréquence des selles ^a	-0,9±0,9	-0,3±1,1	< 0,001
Changement de l'indice des saignements rectaux ^a	-1,0±0,8	-0,5±0,9	< 0,001
Changement en AGP ^a	-0,8±0,9	-0,4±0,8	< 0,001
Change de l'indice UCCS ^a	-3,2±2,5	-1,5±3,0	< 0,001

^aValeurs moyennes (±SD) des changements des données initiales au dernier indice après la randomisation obtenues jusqu'à et au moment de l'évaluation de la Fin du traitement.

Les résultats de cette étude clinique (TP0203) soutiennent l'efficacité des comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée dans le traitement des patients atteints d'UC modérée pour la rémission clinique et la rémission endoscopique à la semaine 10.

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 (LD₅₀) 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 LD₅₀ 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 nuisant à 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 consommation 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 composant n'a été observé à des doses allant jusqu'à 2000 mg/jour (175 à 200 mg/kg/jour) dans une étude de toxicité d'un an. Dans une seconde étude de toxicité 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 composant 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 ou résorptions chez les mères examinées le 13^e 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 composant 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 sur 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^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour post-partum. Aucun effet lié au composant 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 valeur NOAEL 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 pour la mère.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **OCTASA™**

Comprimés de mésalamine à libération prolongée 800 mg

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

- Si vous avez déjà eu une réaction à la sulfasalazine (par exemple : Salazopyrin®) :
 - Vous risquez d'avoir une réaction à Octasa
 - En cas de réaction, cessez immédiatement de prendre Octasa et consultez votre médecin
 - Voir la section «Consultez votre professionnel de la santé....» pour une liste de symptômes
- La prise d'Octasa peut entraîner des troubles sanguins tels que :
 - Faible taux de globules rouges (anémie)
 - Trop grand nombre de globules blancs (éosinophilie, leucocytose)
 - Faible taux de globules blancs (monocytopénie)Si cela se produit et des symptômes se présentent, consultez votre médecin. Voir la section « Autres mises en garde à connaître » pour une liste de symptômes.
- La prise d'Octasa peut entraîner des troubles rénaux. Si cela se produit et des symptômes se présentent, cessez de prendre Octasa et consultez votre médecin. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour une liste de symptômes.
- La prise d'Octasa peut entraîner des troubles pulmonaires. Si cela se produit et des symptômes se présentent, consultez votre médecin. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour une liste de symptômes.

Pour quoi Octasa est-il utilisé?

Octasa (mésalamine ou acide 5-aminosalicylique) sert à traiter la colite ulcéreuse. Il s'agit d'une maladie du gros intestin (côlon) ou du passage arrière (rectum), qui se caractérise par une inflammation (rouge et enflée) de la paroi intestinale.

Comment Octasa agit-il?

Octasa :

- est considéré comme un inhibiteur de la production et l'action de substances qui provoquent l'inflammation des tissus
- réduit l'inflammation (enflure et douleur) de ces tissus
- comporte un enrobage spécial qui protège le comprimé jusqu'à ce qu'il atteigne l'intestin

Quels sont les ingrédients dans Octasa?

Ingrédients médicinaux : mésalamine

Ingrédients non médicinaux : acétone, alcool isopropylique, copolymère d'acide méthacrylique de méthacrylate de méthyle (1:2), glycolate d'amidon sodique (de type A), lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyvidone, stéarate de magnésium, talc et triéthylcitrate.

Octasa est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Les comprimés d'Octasa de 800 mg à libération prolongée sont disponibles pour une administration par voie orale sous forme de comprimés oblongs de couleur rouge/marron enrobés.

Ne prenez pas Octasa:

- si vous êtes allergique à ce médicament ou à un des ingrédients de la formulation ou composant du contenant (voir la section Quels sont les ingrédients dans Octasa?)
- si vous êtes allergique aux salicylates (par exemple : Aspirin®)
- si vous souffrez de graves troubles hépatiques
- si vous souffrez de graves troubles rénaux
- si vous souffrez d'un ulcère (gastrique ou duodénal)
- si vous souffrez d'un blocage ou d'une obstruction des voies urinaires
- si vous êtes incapable d'avalier le comprimé entier

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Octasa afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- souffrez de troubles pulmonaires, y compris l'asthme. Octasa peut aggraver les troubles pulmonaires. Votre médecin peut surveiller votre fonction pulmonaire pendant le traitement.
- souffrez d'une maladie du foie
- souffrez d'une maladie rénale. La mésalamine peut entraîner une détérioration de la fonction rénale ou une insuffisance rénale. En cas de présence de symptômes, cessez immédiatement de prendre Octasa et consultez votre médecin. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour une liste de symptômes.
- avez déjà eu une réaction à la sulfasalazine. Cessez de prendre Octasa et consultez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que :
 - douleurs abdominales ou crampes
 - fièvre, mal de tête sévère, mal de gorge ou éruptions cutanées
- avez déjà eu une réaction allergique liée au cœur telle qu'une inflammation du muscle cardiaque ou du péricarde
- présentez des symptômes aggravés de colite ulcéreuse, tels que :
 - nausée
 - diarrhée sanglante
- êtes enceinte ou prévoyez de tomber enceinte. Octasa peut affecter votre bébé.
- allaitez votre bébé pendant que vous prenez Octasa. Votre bébé pourrait développer / commencer à avoir la diarrhée. Il est important de surveiller les selles de votre bébé et de contacter immédiatement votre médecin s'il a la diarrhée. Votre médecin peut vous conseiller d'arrêter d'allaiter votre bébé.

Autres mises en garde à connaître :

Tests du foie, des reins, du sang et des poumons

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

De rares troubles sanguins ont été signalés suite à l'utilisation de produits de mésalamine, tels que :

- ecchymoses inexplicables (sans s'être blessé(e))
- saignement sous la peau
- anémie (sensation de fatigue, faiblesse et teint pâle, surtout au niveau des lèvres, des ongles et à l'intérieur des paupières)
- fièvre (température élevée)
- mal de gorge ou saignement inhabituel (par exemple : saignements du nez)

Si cela se produit, cessez immédiatement de prendre Octasa. Votre médecin peut ordonner des tests sanguins avant, pendant ou après votre traitement.

Octasa contient du sucre de lait (lactose)

Si vous êtes intolérant au lactose, sachez qu'Octasa contient une faible quantité de lactose. Si vous êtes intolérant à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'effet 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 qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Octasa :

- les médicaments qui affectent le système immunitaire (tels que l'azathioprine, ou 6-mercaptopurine ou la thioguanine)
- les médicaments qui empêchent la formation de caillots sanguins (tels que la warfarine)

Tests médicaux :

Octasa et d'autres médicaments similaires (contenant de la mésalamine) peuvent affecter certains résultats de tests. Si vous êtes sur le point de subir un test médical, informez votre médecin que vous prenez Octasa.

Comment prendre Octasa :

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Avalez le comprimé d'Octasa entier, de préférence avec du liquide. Évitez de mâcher, écraser ou briser les comprimés avant de les avaler. Vous pouvez prendre Octasa avec ou sans nourriture.

Certains cas de présence de comprimés entiers dans les selles ont été signalés. Ce qui ressemble à des comprimés entiers peut être les restes de l'enrobage du comprimé. Si vous observez des comprimés ou enrobages de comprimés dans les selles, consultez votre médecin.

Dose habituelle :

Adultes (y compris les personnes âgées)

Pour traiter les phases aiguës de colite ulcéreuse, votre dose quotidienne est de 6 comprimés, soit une fois par jour, soit en doses fractionnées.

Surdosage :

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, prenez simplement la prochaine dose comme à l'accoutumée. 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.

Des effets secondaires spécifiques des organes affectant le cœur, les poumons, le foie, les reins, le pancréas, la peau et les tissus sous-cutanés ont été signalés.

Les effets secondaires courants (1 % à < 10 % des patients) observés lors des essais cliniques étaient :

- aggravation de la colite ulcéreuse
- hémorroïdes
- maux de tête

Les effets secondaires non courants (moins de 1 % des patients) observés lors des essais cliniques étaient :

- battement cardiaque trop rapide ou trop lent
- douleurs abdominales supérieures
- indigestion
- douleurs à l'estomac ou de l'intestin (gastro-intestinal)
- fièvre
- douleurs musculaires
- douleurs articulaires
- troubles menstruels
- toux
- rosacée (rougeur du nez, des joues, du menton et du front)
- pression artérielle élevée

Effets secondaires observés après la commercialisation du produit :

- sensation de picotement, de fourmillement et d'engourdissement
- faiblesse et douleurs, normalement des mains et des pieds
- urticaire
- démangeaisons de la peau
- étourdissement
- diarrhée

- douleurs à l'estomac
- flatulences
- nausée
- vomissement
- perte de cheveux
- perte de poids
- faible nombre de spermatozoïdes (réversible)

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	
RARE			
Myocardite/Péricardite -douleurs à la poitrine ou palpitations		✓	
TRÈS RARE			
Hépatite -symptômes semblables à ceux de la grippe -jaunissement de la peau et des yeux		✓	
Pancréatite -douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen et le dos -se sentir malade		✓	
Maladie pulmonaire -réaction allergique entraînant une difficulté à respirer, une respiration sifflante et une accumulation de liquides dans les poumons -pneumonie -inflammation de la membrane autour des poumons et de la paroi thoracique (pleurésie)			✓
Troubles rénaux -changement du débit d'urine -urines troubles ou foncées -sang dans l'urine -prise de poids (due à la rétention d'eau) -confusion -enflure au niveau des yeux, des mains, des jambes et des pieds -d'autres symptômes moins spécifiques peuvent inclure : la somnolence, la fatigue, la nausée, le vomissement, les éruptions cutanées, les démangeaisons persistantes et les douleurs au dos			✓

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	
Troubles sanguins -diminution importante des cellules sanguines, ce qui peut entraîner de la faiblesse, des ecchymoses ou ce qui peut augmenter le risque d'infections -faible numération globulaire -diminution des plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignement			✓
Réactions allergiques -éruptions cutanées			✓
Fièvre médicamenteuse -fièvre qui se produit pendant l'utilisation du médicament et qui disparaît lors de l'arrêt du traitement		✓	
INCONNU			
Troubles du système immunitaire -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		✓	
Réactions d'intolérance -augmentation des symptômes de la maladie sous-jacente			✓

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.

Entreposage :

Ne pas conserver à des températures supérieures à 25 °C. Conserver dans l'emballage d'origine.

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

Pour en savoir davantage au sujet de 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>).

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

Le présent dépliant a été rédigé par Tillotts Pharma AG.

Dernière révision 06 janvier 2022