

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **PENTASA**<sup>®</sup>

Mésalazine\*

Comprimés à libération prolongée 500 mg et 1 g  
Suspension rectale, 1 g et 4 g/100 mL (lavement)  
Suppositoires 1 g

(\*aussi appelé Acide 5-aminosalicylique ou mésalamine)

Anti-inflammatoires pour le traitement des affections de la partie distale des intestins

Ferring Inc.  
200 Yorkland Blvd., Suite 500  
North York, Ontario  
M2J 5C1

Date de révision : 27 juillet 2017

**Numéro de contrôle de la présentation: 213955**

Date d'approbation: 2 mai 2018

<sup>®</sup> Marque de commerce déposée de Ferring BV

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>21</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	21
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	29
RÉFÉRENCES .....	31
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR (COMPRIMÉS)</b>	
.....	<b>35</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR (LAVEMENT) 39</b>	
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b>	
<b>(SUPPOSITOIRE) .....</b>	<b>45</b>

## Pr PENTASA®

Mésalazine,

Comprimés à libération prolongée 500 mg et 1 g  
Suspension rectale, 1 g et 4 g/100 mL (lavement)  
Suppositoires 1 g

Anti-inflammatoire pour le traitement des affections de la partie distale des intestins

(aussi appelé acide 5-aminosalicylique, 5-ASA ou mésalamine)

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	500 mg et 1g	Aucun*
Rectale	Lavements de 1 g et 4 g	Aucun*
Rectale	Suppositoire de 1 g	Aucun*

\* Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'utilisation des comprimés à libération prolongée PENTASA (mésalazine) est indiquée pour:

- le traitement de la colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée et le traitement de rémission à long terme pour maintenir la rémission de cette maladie et prévenir les récurrences de la maladie active.
- le traitement de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée et l'entretien de la rémission de la maladie de Crohn induite par des traitements chirurgicaux ou médicamenteux.

L'utilisation de la suspension rectale PENTASA est indiquée pour le traitement de la colite ulcéreuse distale aiguë qui s'étend jusqu'à l'angle splénique et pour le traitement d'entretien à long terme visant à maintenir la rémission et à prévenir la récurrence de la maladie active. L'expérience clinique a démontré que l'utilisation topique de PENTASA (c'est-à-dire au moyen de lavements ou de suppositoires) est plus efficace que celle des comprimés oraux de PENTASA pour le traitement de la colite ulcéreuse distale (voir le Tableau 2 – Expérience clinique tirée des études centrales).

L'utilisation des suppositoires PENTASA est indiquée pour le traitement de la proctite ulcéreuse aiguë et pour le traitement d'entretien à long terme de cette maladie pour maintenir la rémission et prévenir la récurrence de la maladie active.

#### **Pédiatrie (< 18 ans):**

L'innocuité et l'efficacité de mésalazine n'ont pas été établies chez les enfants.

#### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de PENTASA n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'utilisation de PENTASA est contre-indiquée chez :

1. les patients atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux ;
2. les patients atteints d'obstruction des voies urinaires, de maladie rénale parenchymateuse et ceux dont la fonction rénale est réduite de façon importante. Il arrive, très rarement, que le mésalazine induise une néphrotoxicité supplémentaire chez ces patients. On doit déterminer la fonction rénale (par ex. créatinine sérique) avant de commencer le traitement et évaluer soigneusement les avantages du traitement comparativement à l'augmentation du risque de néphrotoxicité. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
3. les patients qui sont hypersensibles aux salicylates (y compris à la mésalamine/mésalazine) ou à tout autre ingrédient de la formule ou du composant du contenant. Pour une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
4. les patients dont la fonction hépatique est réduite de façon importante. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
5. les nourrissons de moins de 2 ans

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Considérations générales**

Certains patients qui ont déjà subi une réaction d'hypersensibilité à la sulfasalazine peuvent subir une réaction semblable à l'utilisation de PENTASA ou d'autres composés contenant du mésalazine ou qui sont convertis en ce produit. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on traite des patients allergiques à la sulfasalazine à cause du risque potentiel de réactions de sensibilité croisée entre la sulfasalazine et la mésalazine.

La mésalazine a été associée à un syndrome d'intolérance aiguë possiblement difficile à distinguer d'une poussée de maladie inflammatoire des intestins. Bien que la fréquence exacte de l'incidence de ce syndrome n'ait pas été déterminée, celui-ci s'est produit chez 3 % des patients participant à des essais cliniques contrôlés portant sur la mésalazine ou la sulfasalazine. Parmi les symptômes, on retrouve des crampes, des douleurs abdominales aiguës et de la diarrhée sanguinolente avec parfois, de la fièvre, des maux de tête et des éruptions cutanées. Si on soupçonne l'apparition du syndrome d'intolérance aiguë, le retrait rapide du médicament est nécessaire.

Chez les patients dont la fonction rénale est légèrement ou modérément réduite, on ne doit utiliser des produits à base de mésalazine que si les avantages sont plus importants que les risques. On doit donc faire preuve de prudence et il est recommandé d'évaluer la fonction rénale de tous les patients avant le début du traitement de même que périodiquement pendant celui-ci (voir la section sur le système génito-urinaire).

Chez les patients dont la fonction hépatique est légèrement ou modérément réduite, on ne doit utiliser les produits à base de mésalazine que si les avantages sont plus importants que les risques. Il est nécessaire de faire preuve de prudence dans ces cas (voir la section sur le système hépatique/biliaire/pancréatique).

Les comprimés à libération prolongée PENTASA ne doivent pas être mâchés, brisés ni broyés : ils doivent être avalés entiers.

### **Gastro-intestinal**

Une obstruction mécanique ou fonctionnelle des voies gastro-intestinales supérieures peut retarder le début de l'action du produit. Syndrome d'intolérance aiguë : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Considérations générales.

### **Cardiovasculaire**

On a rapporté certaines réactions d'hypersensibilité cardiaques (myocardite et péricardite) induites avec la mésalazine et en de rares occasions lors de l'utilisation du mésalazine et d'autres préparations contenant du mésalazine. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ce médicament à des patients atteints d'affections prédisposant à la myocardite ou à la péricardite.

### **Hématologique**

On a rapporté, rarement, de graves dyscrasies sanguines (notamment la dépression médullaire) après un traitement avec la mésalazine. Ce risque est davantage augmenté lorsque les produits contenant du mésalazine sont utilisés de façon concomitante avec de la 6-mercaptopurine ou de l'azathioprine (voir **Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament**). Une analyse sanguine pour le dosage sanguin différentiel est recommandée avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant. Si le patient constate des symptômes inexpliqués comme des saignements, la formation d'ecchymoses, du purpura, de l'anémie, de la fièvre ou un mal de gorge, une investigation

hématologique doit être instituée. Si on soupçonne la présence d'une dyscrasie sanguine, le traitement avec la mésalazine doit être arrêté.

### **Hépatique/biliaire**

On a signalé des cas d'insuffisance hépatique et d'augmentation des taux d'enzymes hépatiques chez certains patients qui ont été traités avec des produits contenant du mésalazine alors qu'ils étaient déjà atteints d'une maladie du foie. L'utilisation du mésalazine est donc contre-indiquée chez les patients dont la fonction hépatique est réduite de façon importante (voir la section **Contre-indications**). Chez les patients dont la fonction hépatique est légèrement ou modérément réduite, il est nécessaire de faire preuve de prudence et on ne doit utiliser ces produits à base de mésalazine que si les avantages prévus pour les patients sont nettement supérieurs aux risques. Il est nécessaire d'effectuer une évaluation et un suivi appropriés de la fonction hépatique des paramètres tels que ALT ou AST, avant et pendant le traitement, à la discrétion du médecin traitant.

### **Rénal**

Des cas de lésions rénales, notamment des cas de néphrose lipoïdique et de néphrite interstitielle aiguë ou chronique ont été associés à des produits à base de mésalazine et à des précurseurs de la mésalazine. L'utilisation de mésalazine est contre-indiquée chez les patients atteints d'une réduction importante de la fonction rénale (voir la section **Contre-indications**). Chez les patients dont la fonction rénale est légèrement ou modérément réduite, il est nécessaire de faire preuve de prudence et on ne doit utiliser les produits à base de mésalazine que si les avantages sont supérieurs aux risques. On recommande d'évaluer la fonction rénale (par exemple créatinine sérique), de tous les patients avant le début du traitement et périodiquement pendant celui-ci, surtout pendant la phase initiale de traitement. La néphrotoxicité induite par la mésalazine devrait être suspectée chez les patients présentant une dysfonction rénale pendant le traitement. L'utilisation concomitante d'autres agents connus pour être néphrotoxiques peut augmenter le risque de réactions rénales, ce qui nécessite une fréquence accrue de surveillance de la fonction rénale.

### **Respiratoire**

Les patients souffrant d'une dysfonction pulmonaire chronique, d'asthme en particulier, courent un risque accru de réactions d'hypersensibilité lors d'un traitement avec des produits à base de mésalazine et ils doivent être suivis de près.

### **Populations particulières**

#### ***Femmes enceintes***

Il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée sur l'utilisation de la mésalazine par des femmes enceintes. On sait que la mésalazine traverse la barrière placentaire. On ne doit utiliser PENTASA pendant la grossesse que si les avantages sont supérieurs aux risques. Le condition sour-jacent elle-même (maladie inflammatoire de l'intestin/MII) peut augmenter les risques pour la grossesse.

Des données limitées publiées sur la mésalazine ne montrent pas d'augmentation du taux global de malformations congénitales. Des données limitées publiées sur la classe des produits de mésalamine montrent une augmentation du taux de naissances prématurées, de mortinaissances et d'insuffisance pondérale à la naissance. Ces issues de grossesse indésirables sont aussi associées à la maladie inflammatoire active de l'intestin.

Des désordres sanguins (pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie) ont été signalés chez des nouveau-nés de mères traitées avec PENTASA.

### ***Femmes qui allaitent***

Chez les femmes qui allaitent, la mésalazine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations beaucoup plus faibles que celles du sang maternel, mais le métabolite N-acétyl-5-ASA est présent en concentrations semblables. Il est nécessaire de faire preuve de prudence dans ces situations et PENTASA ne doit être utilisé par des femmes qui allaitent à moins que les avantages soient supérieurs aux risques. On ne peut exclure la possibilité de certaines réactions d'hypersensibilité chez l'enfant comme la diarrhée. Aucune étude contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de PENTASA pendant l'allaitement. Si le nourrisson développe une diarrhée, l'allaitement doit être interrompu.

### ***Fertilité***

Les anomalies du sperme et l'infertilité masculine qui sont associées à la sulfasalazine n'ont pas été rapportées à l'utilisation de PENTASA au cours d'études cliniques contrôlées. La qualité du sperme peut être considérablement améliorée par la substitution du sulfasalazine à PENTASA.

On n'a que rarement signalé une réduction de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes en association avec le traitement de mésalazine. Cet effet peut être réversible lors de l'arrêt du traitement.

### ***Pédiatrie (<18 ans)***

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de PENTASA n'ont pas été établies chez les enfants. On doit juger des avantages et des risques potentiels du traitement.

***Gériatrie (≥ 65 ans)*** : aucune étude portant sur l'efficacité clinique n'a été menée auprès de patients d'âge gériatrique.

Les résultats d'une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique a indiqué qu'après l'administration d'un produit contenant de la mésalazine, l'exposition systémique à la mésalazine peut être augmentée par un facteur pouvant aller jusqu'à 2 fois chez les sujets âgés (> 65 ans) comparativement aux mesures obtenues chez les adultes plus jeunes (18 à 35 ans). Les expositions systémiques étaient inversement proportionnelles à la fonction rénale. On doit donc faire preuve de prudence dans le choix de la dose pour les patients âgés et commencer habituellement à la limite inférieure de l'intervalle de dosage à cause de la plus grande incidence de réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de l'augmentation des maladies et des traitements médicamenteux concomitants.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables (EI) suivants ont été signalés au cours de l'étude clinique CAMMP (Tableau-1) lors de l'utilisation des comprimés à libération prolongée Pentasa® chez des patients adultes atteints de colite ulcéreuse d'intensité légère à modérée. Un total de 143 patients ont reçu les comprimés à libération prolongée Pentasa®. De ce nombre, 93 patients ont reçu 4g/jour de Pentasa pendant 8 semaines (phase d'induction) et 70 ont continué le traitement pendant la phase d'entretien de 24 semaines à raison de 2 g/jour.

Tableau 1 : Effets indésirables se produisant chez  $\geq 2\%$  des patients traités avec la préparation de comprimés à libération prolongée Pentasa (Étude CAMMP 2011)

	Comprimés à libération prolongée <b>Pentasa®</b> <b>N=143</b>
Tous les patients avec au moins un effet indésirable	<b>52,4 %</b>
Nasopharyngite	8,4 %
Mal de tête	7,7 %
Nausée	4,2 %
Grippe	3,5 %
Gastroentérite	3,5 %
Colite ulcéreuse	2,8 %
Douleur abdominale	2,8 %
Fatigue	2,8 %
Toux	2,8 %
Fièvre	2,1 %
Flatulence	2,1 %
Dorsalgie	2,1 %
Étourdissements	2,1 %
Douleur pharyngolaryngée	2,1 %

Dans cette étude, parmi les autres EI se produisant chez moins de 2 % des patients, on a retrouvé les éruptions cutanées et le prurit, la dyspepsie, les vomissements, la diarrhée, les hémorroïdes, l'hémorragie rectale, l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques, les myalgies/arthralgies, la douleur dans les membres, l'otite moyenne et la pneumonie.



## Autres études cliniques et données obtenues après la commercialisation du produit

Tableau 2 Fréquence des effets indésirables, basée sur les rapports des autres essais cliniques portant sur d'autres préparations de Pentasa et sur les données de surveillance obtenues après la commercialisation de toutes les préparations de Pentasa

Fréquence des effets indésirables	Système ou organe touché	Symptôme
Fréquents ( $\geq 1$ % et $< 10$ %)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<b>Seulement avec formulations rectale</b> Douleur anale Irritation au site d'application Prurit (anal) Ténesme (rectal)
	Désordres du système nerveux	Mal de tête Hypertension intracrânienne idiopathique Anxiété Hypoesthésie
	Système cardiovasculaire	Hypertension
	Désordres gastrointestinaux	Diarrhée Douleur abdominale Nausée Vomissements Gastroentérite virale Flatulence
	Désordres/infections de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée, notamment urticaire, érythème Exanthème Varicelle
	Système urinaire	Infection urinaire
Rares ( $\geq 0,01$ % et $< 0,1$ %)	Désordres du système nerveux	Étourdissements
	Désordres cardiaques	Myocardite* Péricardite*
	Désordres gastrointestinaux	Augmentation des taux d'amylase Pancréatite* aiguë
	Désordres/infections de la peau et des tissus sous-cutanés	Photosensibilité**
Très rares ( $< 0,01$ %)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre médicamenteuse
	Peau et tissus sous-cutanés	Alopécie réversible Dermatite allergique Érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)

Fréquence des effets indésirables	Système ou organe touché	Symptôme
	Désordres hépatobiliaires	Élévation des transaminases Paramètres de cholestase (p. ex., phosphatase alcaline, gamma-glutamyltransférase et bilirubine) Hépatotoxicité (notamment hépatite, hépatite cholestatique, cirrhose, insuffisance hépatique)
	Désordres rénaux et urinaires	Néphropathie (diminution de la fonction rénale, notamment néphrite interstitielle*) Syndrome néphrotique Insuffisance rénale Décoloration de l'urine
	Troubles du système reproductifs	Oligospermie réversible
	Désordres respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Réactions pulmonaires allergiques et fibrotiques (notamment dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite allergique) Éosinophilie pulmonaire Maladie pulmonaire interstitielle Infiltration pulmonaire Pneumonite/Bronchite Pleurésie
	Désordres musculosquelettiques et désordres du tissu conjonctif et des os	Myalgie Arthralgie Cas isolés de syndrome ressemblant au lupus érythémateux (lupus érythémateux disséminé)
	Désordres du sang et du système lymphatique	Altération des numérations sanguines (anémie, anémie aplasique, agranulocytose, neutropénie, leucopénie, y compris une granulocytopénie, pancytopenie, thrombocytopenie et éosinophilie dans le contexte d'une réaction allergique).
	Désordres du système nerveux	Neuropathie périphérique
	Troubles du système immunitaire	Réaction d'hypersensitivité, y compris la réaction anaphylactique, la réaction médicamenteuse à l'éosinophilie et les symptômes systémiques (DRESS);
	Problèmes gastro-intestinaux	Pancolite

\*Le mécanisme de l'induction de la myocardite et de la péricardite, de la pancréatite, de la néphrite et de l'hépatite par le 5-ASA est inconnu, mais il pourrait être d'origine allergique. Il importe de noter que plusieurs de ces désordres peuvent également être attribuables à la maladie inflammatoire des intestins sous-jacente elle-même.

\*\* Des réactions plus importantes sont signalées chez les patients ayant des affections cutanées pré-existantes comme une dermatite atopique et un eczéma atopique.

**Réactions gastrointestinales :**

Distension abdominale, anorexie, ulcère duodéal, éructation, ulcère œsophagien, incontinence fécale, diarrhée ou selles sanguinolentes, obstruction intestinale, méléna, dysphagie, ulcère buccal, moniliase orale, pancréatite, saignement rectal, défécation impérieuse, soif excessive.

La diarrhée est un effet indésirable fréquemment rapporté (environ 3 % des sujets dans les études cliniques ; un peu moins dans les rapports de surveillance spontanés obtenus après la commercialisation du produit); cette réaction n'est pas proportionnelle à la dose. La diarrhée est également un symptôme de la maladie sous-jacente et elle peut représenter un dosage inadéquat de PENTASA chez certains patients. Il est possible que, rarement, la mésalazine exacerbe la maladie inflammatoire des intestins elle-même.

On peut noter que la présence de méléna a été signalée comme un rare effet indésirable pendant le traitement avec la mésalazine, mais ce symptôme n'a pas été définitivement relié au traitement. L'observation d'un saignement gastrointestinal découle de la présence de diarrhée sanguinolente ou de sang dans les selles. Encore une fois, la présence de sang dans les selles pourrait représenter un symptôme de la maladie sous-jacente et elle n'a pas définitivement été reliés au traitement.

**Réactions dermatologiques :**

Acné, alopécie, sécheresse de la peau, eczéma, érythème noueux, éruption cutanée érythémateuse, hirsutisme, désordres des ongles, photosensibilité, prurit, décoloration cutanée, sudation excessive, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

On a rapporté des cas d'alopecie réversible chez certains patients traités avec la mésalazine, de même que chez certains patients traités avec le placebo, indiquant que la perte de cheveux pourrait être attribuable à la maladie sous-jacente. Deux cas d'alopecie ont été confirmés par réintroduction positive du médicament chez des patients traités avec une dose de 4g/jour de mésalazine. Pour l'un des cas, la perte de cheveux s'est atténuée après une réduction du dosage à 2 g/jour. Les données disponibles sont toutefois insuffisantes pour établir une relation de dose avec le traitement de mésalazine en général.

Trois cas d'érythème noueux ont été signalés en relation avec le traitement de PENTASA. On a évalué que le lien de causalité était probable pour un (1) cas, possible pour un (1) autre cas et non existant pour le dernier cas, car la réintroduction du médicament n'a pas donné le même résultat. L'érythème noueux est une manifestation extra-intestinale bien connue de la maladie inflammatoire des intestins.

**Réactions du système nerveux :**

Anxiété, rêves anormaux, étourdissements, insomnie, somnolence, paresthésie.

**Réactions cardiovasculaires :**

Hypotension posturale, tachycardie

**Réactions respiratoires :**

Dyspnée, augmentation de la toux, pharyngite.

**Réactions métaboliques :**

Augmentation des taux de phosphatase alcaline, d'amylase, de protéine C réactive, de créatinine, de GGTP, de LDH, de SGOT, de SGPT, protéinurie, perte de poids, gain pondéral.

Des augmentations du taux d'enzymes hépatiques par un facteur de 3 à 5 fois les valeurs normales se produisent chez un petit pourcentage de patients traités avec PENTASA. Ce phénomène variable et transitoire peut difficilement être définitivement associé au traitement médicamenteux à cause des autres médicaments utilisés de façon concomitante chez ces patients et à cause des fluctuations dans les taux d'enzymes causées par la maladie elle-même. Dans plusieurs cas, les augmentations des taux d'enzymes se résolvent sans avoir à arrêter ou réduire le traitement médicamenteux. Dans la plupart des cas, les anomalies enzymatiques disparaissent après l'arrêt du traitement. Rarement, une augmentation du taux d'enzymes hépatiques indique le développement d'une hépatite.

Des augmentations des taux d'amylase et de lipase sériques 3 à 5 fois plus grandes que les limites normales peuvent également se produire de façon semblable et elles sont habituellement réversibles par une réduction ou un arrêt du dosage. Il arrive, très rarement, que les patients contractent une pancréatite.

La perte de poids est une conséquence prévisible de la maladie inflammatoire des intestins. Le gain de poids indique habituellement une réponse clinique positive au traitement avec PENTASA.

**Réactions rénales/génito-urinaires :**

Albuminurie, fréquence urinaire, infection urinaire, désordre de la miction, vaginite, cas isolés du syndrome néphrotique et de néphrite interstitielle.

**Hématologiques :**

Agranulocytose

**Immunologiques :**

Réaction anaphylactique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS).

**Autres réactions :**

Anémie, perte d'appétit, arthralgie, douleur mammaire, douleur/serrement thoracique, frissons, conjonctivite, sécheresse et douleur oculaire, ecchymose, œdème, éosinophilie, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, fatigue, fièvre, syndrome apparenté à la grippe, crampes dans les jambes, malaise, ménorragie, myalgie, scotome, mal de gorge.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES****Aperçu**

Il existe un risque potentiel de myélosuppression, en particulier de leucopénie lorsque les aminosalicylés sont administrés de façon concomitante avec de l'azathioprine ou de la

6-mercaptopurine. Une surveillance régulière des globules blancs est recommandée et le régime posologique des thiopurines doit être ajusté en conséquence.

Il existe un risque potentiel d'insuffisance rénale lorsque les aminosalicylés sont administrés de façon concomitante avec d'autres agents néphrotoxiques comme les AINS et l'azathioprine.

### **Interactions médicament-médicament**

Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre PENTASA et les autres médicaments. Toutefois, des rapports portant sur l'incidence d'interactions entre les produits contenant du mésalazine et d'autres médicaments ont été présentés. L'utilisation concomitante de mésalazine avec certains agents néphrotoxiques connus, notamment les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'azathioprine peut augmenter le risque de réactions rénales. Chez les patients recevant de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, l'utilisation concomitante de mésalazine peut augmenter le potentiel de désordres hématologiques, de leucopénie en particulier.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit du mésalazine et des sulfonylurées de façon concomitante, car l'effet hypoglycémiant de la sulfonylurée peut être potentialisé. On ne peut exclure des interactions avec le coumadin, le probénécid, le sulfinpyrazone, la spironolactone, le furosémide et la rifampicine. La mésalazine peut retarder l'excrétion du méthotrexate.

### **Interactions médicament-aliment**

L'effet des aliments sur la nouvelle présentation des comprimés à libération prolongée PENTASA 500 mg n'a pas été établi. Dans une étude de biodisponibilité comparative comparant la nouvelle à l'ancienne préparation du comprimé à libération prolongée de PENTASA pour des fins de sécurité, la nouvelle présentation n'a été administrée que lorsque les patients avaient mangé (après un repas à forte teneur en graisses) [pour les résultats, consultez [ESSAIS CLINIQUES, PRÉSENTATIONS DE DOSAGE ORAL, données sur la biodisponibilité comparative]. De plus, au cours de l'étude centrale de phase 3 qui a été soumise pour l'approbation de la nouvelle préparation du comprimé à libération prolongée Pentasa 500 mg, les comprimés à libération prolongée PENTASA 500 mg ont surtout été administrés avec de la nourriture comprise dans un régime alimentaire sans restriction.

Pour cette raison, les comprimés à libération prolongée PENTASA 500 mg doivent être pris avec de la nourriture. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, comprimés à libération prolongée 500 mg.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

On n'a pas déterminé s'il existe des interactions avec des produits à base d'herbes.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Plusieurs rapports indiquant une possible interférence avec les mesures, par chromatographie liquide, de la normétanéphrine urinaire, causant des résultats faussement positifs ont été

présentés au sujet de patients exposés à la sulfasalazine ou à son métabolite, la mésalazine/mésalamine/5-ASA.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Comprimés à libération prolongée 500 mg et 1g :**

Traitement de la colite ulcéreuse d'intensité légère à modérée et traitement d'entretien : le traitement doit être amorcé à 0,5 g quatre fois par jour (dose quotidienne de 2 g). On peut augmenter la dose à 1 g quatre fois par jour (dose quotidienne de 4 g) si un effet thérapeutique supplémentaire est nécessaire.

Traitement de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée : la dose optimale est de 1 g quatre fois par jour (dose quotidienne de 4 g). Pour les patients dont la maladie de Crohn est en rémission, une dose quotidienne de 3 g en doses fractionnées est recommandée.

Les comprimés à libération prolongée PENTASA ne doivent pas être mâchés, brisés ni broyés, mais avalés entiers.

Les comprimés à libération prolongée PENTASA doivent être pris avec les repas.

### **Suspension rectale :**

Les doses recommandées varient de 1 g à 4 g de mésalazine, selon l'activité de la maladie. Il est possible de s'autoadministrer PENTASA une fois par jour au coucher. On peut ajuster le dosage selon les besoins individuels du patient conformément aux objectifs thérapeutiques. Une rétention prolongée devrait permettre d'obtenir la meilleure réponse thérapeutique.

### **Suppositoires:**

La dose habituelle de suppositoires PENTASA est d'un (1) suppositoire contenant 1 g de mésalazine, autoadministré une fois par jour au coucher. Une rétention prolongée devrait permettre d'obtenir la meilleure réponse thérapeutique. La fréquence du dosage peut être ajustée selon les besoins individuels du patient conformément aux objectifs thérapeutiques.

## **SURDOSAGE**

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

### **Symptômes du surdosage :**

Nous n'avons aucune expérience clinique sur le surdosage de PENTASA. Des doses orales de mésalazine allant jusqu'à 5 g/kg chez des cochons et une dose intraveineuse unique de mésalazine à raison de 920 mg/kg chez des rats n'ont pas été mortelles.

Comme PENTASA est un aminosalicylate, les symptômes d'une intoxication par salicylés comme un déséquilibre acido-basique, une hyperventilation, un œdème pulmonaire, des vomissements, une déshydratation et une hypoglycémie peuvent survenir.

Il n'y a aucun antidote particulier et la prise en charge du surdosage consiste à prendre des mesures de soutien et à traiter les symptômes. En cas de surdose présumée, on doit instaurer un traitement symptomatique à l'hôpital. Il est nécessaire de corriger les déséquilibres liquidiens et électrolytiques et de rétablir l'équilibre acido-basique en administrant le traitement intraveineux approprié. On doit effectuer un suivi minutieux de la fonction rénale pour qu'elle reste adéquate. Aucun cas de surdose n'a été signalé.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

La mésalazine est un agent anti-inflammatoire intestinal de la classe des aminosalicylates. Ces médicaments sont considérés comme l'un des traitements de choix contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

La mésalazine est le composant actif de la sulfasalazine; ce produit est utilisé depuis longtemps pour le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn.

La valeur thérapeutique de la mésalazine semble tenir de son effet local sur les tissus intestinaux enflammés plutôt que d'un effet systémique.

Les tissus intestinaux enflammés des patients atteints de MICI présentent tous une augmentation de la migration des leucocytes, une production anormale de cytokines, une augmentation de la production de métabolites de l'acide arachidonique (en particulier des leucotriènes B4 et une augmentation de la formation de radicaux libres. La mésalazine possède des effets pharmacologiques in-vitro et in-vivo qui inhibent la chimiotaxie des leucocytes, réduisent la production de cytokines et de leucotriènes et qui éliminent les radicaux libres. Le mécanisme d'action de la mésalazine reste toutefois inconnu.

### **Pharmacodynamique**

Peu importe son mode d'action, la mésalazine semble exercer son effet thérapeutique en agissant topiquement sur les régions touchées par l'inflammation.

Les comprimés PENTASA sont composés de granules à libération prolongée de mésalazine qui permettent une libération prévisible, uniforme et continue de médicament dans l'ensemble de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon) et du gros intestin (côlon), à toutes les conditions de pH entériques. La libération n'est pas compromise de façon importante par la diarrhée ou par une augmentation de l'acidité intraintestinale, ces altérations accompagnant la maladie inflammatoire active des intestins.

Les préparations de PENTASA conçues pour l'administration rectale, les lavements et les suppositoires, sont bien adaptées pour la libération de l'ingrédient actif, la mésalazine, directement dans les régions touchées le long de la lumière du rectum, du sigmoïde et du côlon distal.

## **Pharmacocinétique : préparations pour administration orale de la dose**

### ***Absorption:***

D'après les données d'excrétion urinaire, 20 % à 30 % du 5-ASA de PENTASA est absorbé. Comparativement, lorsque la mésalazine est administrée oralement sous forme de suspension aqueuse contenant 1 g de mésalazine non spécialement formulé, environ 80 % de mésalazine est absorbé. La concentration plasmatique de mésalazine a atteint son niveau maximal d'environ 1 µg/mL trois heures après une dose d'un (1) g de PENTASA et a ensuite décliné dans un mode biphasique.

Le N-acétyl-5-ASA, le principal métabolite du 5-ASA a atteint sa concentration maximale de 1,8 µg/mL après environ 3 heures et celle-ci a ensuite décliné dans un mode biphasique. Les activités pharmacologiques du N-acétyl-5-ASA sont inconnues et on n'a pas identifié d'autres métabolites.

Les propriétés pharmacocinétiques de mésalazine, lorsqu'il a été administré oralement, ont été non linéaires lorsque les capsules de PENTASA ont été administrées de 250 mg à 1 g quatre fois par jour et les concentrations plasmatiques de mésalazine à l'état d'équilibre ont augmenté environ neuf fois, de 0,14 µg/mL à 1,21 µg/mL, suggérant un métabolisme de premier passage saturable. Les propriétés pharmacocinétiques du N-acétyl-5-ASA sont linéaires.

On a démontré que l'administration concomitante de comprimé de mésalazine et d'un repas à forte teneur en graisses inhibe l'absorption systémique du mésalazine et du N-acétyl-5-ASA. La biodisponibilité du mésalazine a été réduite d'environ 70 % et sa concentration maximale a été réduite par environ 60 % comparativement aux mesures obtenues lors de la prise du médicament à jeun. Les propriétés pharmacocinétiques du N-acétyl-5-ASA ont été modifiées à un moindre degré, c'est-à-dire une réduction de 24 % de la biodisponibilité et de la concentration maximale. En présence de nourriture, une moindre quantité de mésalazine libre a été éliminée dans les selles (33%), bien que 15,2% plus de salicylates aient été éliminés dans les selles que lorsque les sujets étaient à jeun. Le même effet a été observé après l'administration de mésalazine en suspension, indiquant que l'interaction est associée au mésalazine lui-même et non au système de libération PENTASA.

L'effet de la nourriture sur la nouvelle préparation de comprimé à libération prolongée Pentasa 500 mg n'a pas été établi.

### ***Distribution :***

Des études scintigraphiques ont démontré que les comprimés à libération prolongée PENTASA se désintègrent immédiatement dans l'estomac pour former de petits microgranules à libération prolongée qui sont distribués dans l'ensemble des voies digestives. À jeun, les microgranules quittent l'estomac en  $17 \pm 5$  minutes alors qu'il leur faut environ 30 minutes lorsqu'un déjeuner est servi 5 minutes après la dose. Le temps de transit dans l'estomac n'est donc pas modifié par l'ingestion de nourriture après la dose. On a démontré que le temps de transit à travers l'intestin grêle est de  $213 \pm 45$  minutes, après quoi les microgranules atteignent le cæcum. Le transit à travers l'intestin grêle n'est pas modifié par l'ingestion de nourriture après la dose, car on n'a pu détecter de différence statistiquement



significative lorsque les sujets ont été traités à jeun et lorsqu'on a administré un repas 5 minutes après la dose. Le temps de transit dans l'intestin grêle a été de 3,7 heures lorsque les sujets restaient à jeun et de 3,1 heures lorsque les sujets à jeun déjeunaient 5 minutes après la dose. Les microgranules résident dans le côlon pendant environ 8 heures. L'indépendance du transit intestinal et de l'ingestion de nourriture a également été démontrée par une autre étude au cours de laquelle la vidange gastrique et le transit dans l'intestin grêle des microgranules de mésalazine se sont produits pendant la période de digestion et de façon synchrone avec le repas.

#### ***Métabolisme :***

La mésalazine est rapidement acétylé en N-acétyl-5-ASA. Les activités pharmacologiques du N-acétyl-5-ASA sont inconnues et on n'a pas identifié d'autres métabolites.

#### ***Excrétion :***

Dans deux études publiées portant sur des doses uniques de comprimés PENTASA, Rasmussen (1982) et Rijk (1988) ont tous deux rapporté une excrétion totale combinée (fécale et urinaire) de 77 % de la dose totale. La récupération fécale totale a été légèrement différente dans les deux rapports. Environ 130 mg de mésalazine libre ont été récupérés dans les selles après une seule dose de 1 g de PENTASA. Quarante-six pour cent de la dose ont été éliminés dans les selles sous forme de mésalazine et de N-acétyl-5-ASA. L'élimination de mésalazine libre et de salicylates dans les selles a été augmentée de façon proportionnelle à la dose de PENTASA. Le N-acétyl-5-ASA a été le principal composé éliminé dans l'urine (19 % - 30 %) après l'administration d'une dose de PENTASA.

La littérature médicale décrit une demi-vie terminale moyenne de 42 minutes pour le mésalazine après son administration intraveineuse. À cause de la libération et de l'absorption continues de mésalazine du PENTASA tout au long des voies digestives, on ne peut déterminer la véritable demi-vie d'élimination après une administration orale.

#### **Pharmacocinétique : présentations pour administration rectale de la dose**

***Absorption :*** Les biodisponibilités locale et systémique du PENTASA après l'administration par lavement et par suppositoires ont été évaluées à l'état d'équilibre chez 12 sujets volontaires en bonne santé. L'absorption systémique du mésalazine a été faible. 15 % de la dose quotidienne de 2 g a été récupérée dans l'urine (surtout sous la forme du métabolite acétylé) après l'administration du lavement et 10 % de la dose a été récupérée dans l'urine après l'administration des suppositoires. En comparaison, 20 % à 30 % de la dose de mésalazine avaient été absorbés systémiquement après une administration orale.

Des concentrations plasmatiques maximales de mésalazine et de N-acétyl-5-ASA (environ 0,7 µg/mL et 1,2 µg/mL respectivement pour le lavement ; 0,3 µg/mL et 0,8 µg/mL respectivement pour les suppositoires) ont été atteintes 2 heures après l'administration du lavement et 5 à 6 heures après l'administration des suppositoires.

La disponibilité locale, telle qu'illustrée par la récupération de mésalazine libre dans les selles a été plus grande pour le lavement (moyenne 30 %) et les suppositoires (moyenne 45 %) que pour les préparations pour administration orale de mésalazine.

Bondesen et al ont démontré que l'absorption systémique provenant des lavements de mésalazine était tributaire du pH, avec une absorption significativement plus grande à un pH de 7,4 ( $C_{\max}$  moyen plasmatique de 1,18  $\mu\text{g/mL}$  pour le mésalazine, 0,55  $\mu\text{g/mL}$  pour le N-acétyl-5-ASA) qu'au pH de 4,8 ( $C_{\max}$  0,35  $\mu\text{g/mL}$  pour le mésalazine, 0,55  $\mu\text{g/mL}$  pour le N-acétyl-5-ASA). Dans une autre étude, Bondesen et al ont démontré que l'absorption systémique de mésalazine se produisait à un degré semblable dans les parties droite et gauche du côlon, les deux étant significativement plus faibles que l'absorption produite dans l'intestin grêle.

Il a été démontré que l'absorption systémique du mésalazine est proportionnelle à la dose et au volume. En utilisant une concentration de 4 g de mésalazine dans un lavement de 100 mL, Campieri et al ont observé des taux plasmatiques moyens d'environ 4  $\mu\text{g/mL}$  pour le 5-ASA total (libre et acétylé), ce qui était approximativement le double de ce qui était observé avec un lavement de 2 g de 5-ASA. L'absorption systémique a également été augmentée lorsque le volume du lavement a été doublé, tel que démontré par une augmentation importante de la récupération urinaire. Les mêmes auteurs ont également démontré que l'absorption systémique de mésalazine était considérablement diminuée chez les patients atteints de maladie active comparativement à ceux qui étaient en rémission. Ils n'ont trouvé aucun indice d'accumulation du mésalazine total dans le plasma après une administration quotidienne répétée de lavements de 2 g ou de 4 g pendant 15 jours à des patients atteints de maladie active. Cette constatation a été confirmée par Almer et al chez des patients en rémission à qui on avait donné des lavements de 4 g une fois par jour pendant 7 jours. Une faible absorption systémique a également été confirmée par Norlander et al après l'utilisation d'une préparation de mésalazine sous forme de suppositoire ; ils ont trouvé des taux plasmatiques maximums moyens de 0,2  $\mu\text{g/mL}$  pour le mésalazine et de 0,6  $\mu\text{g/mL}$  pour le N-acétyl-5-ASA et une excrétion urinaire de 10,8 % (presque toute sous forme de N-acétyl-5-ASA) après une dose unique de 500 mg de mésalazine donnée sous forme de suppositoire à 12 sujets volontaires en bonne santé qui étaient à jeun.

#### ***Distribution :***

L'étendue de la distribution colonique du mésalazine a été étudiée chez des patients atteints de colite ulcéreuse active de la partie gauche du côlon, en utilisant une imagerie scintigraphique du côlon après l'administration de lavements et de suppositoires marqués avec du  $\text{Tc}^{99\text{m}}$ . Ces études ont démontré que la distribution rétrograde de la mésalazine administrée par lavements de 100 mL, contenant 1 ou 4 g du composé actif s'est habituellement étendue plus loin que le rectosigmoïde, et qu'elle atteignait de façon sûre les zones d'inflammation jusqu'à l'angle splénique pour comprendre celui-ci. Avec les suppositoires, l'étendue du mésalazine marqué au  $\text{Tc}^{99\text{m}}$  a été limitée au rectum et au sigmoïde adjacent, agissant ainsi sur la muqueuse enflammée des patients dont la maladie était localisée dans ces régions.

#### ***Excrétion :***

Quant à la disponibilité locale du mésalazine libre, paramètre cliniquement important, les valeurs, mesurées en termes d'excrétion fécale, ont varié de 26 % (récupération sur une période de 48 heures) à 29,4 % (récupération sur une période de 24 heures) et 30 % (récupération sur une période de 48 heures) après l'administration du lavement et de 45 % (récupération sur une période de 48 heures) à une valeur maximale de 64,8 % (récupération sur une période de 72 heures) après l'administration de suppositoires. Cela se compare à

environ 13 % de la dose de mésalazine administrée par voie orale qui est excrétée dans les selles sous forme de mésalazine libre.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

### **Information pertinente sur l'entreposage et la stabilité**

Les comprimés à libération prolongée PENTASA (500 mg et 1 g) doivent être conservés entre les températures de 15 et 30 °C. Gardez à l'abri de la lumière.

La suspension rectale (lavement) PENTASA et les suppositoires PENTASA doivent être conservés à la température ambiante contrôlée, de préférence sous la température de 25°C. Ils doivent être remis au patient dans leur contenant respectif.

Gardez hors de la portée des enfants.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**NOTA : LES PRODUITS PENTASA NE CONTIENNENT AUCUN PHTHALATE**

**Comprimés à libération prolongée :** contiennent 500 mg ou 1 g de mésalazine et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, éthylcellulose, stéarate de magnésium, povidone, talc.

Les comprimés PENTASA ne contiennent pas de gluten, de phthalates ni de lactose.

Les comprimés à libération prolongée PENTASA 500 mg sont des comprimés tachetés ronds, gris blanc à brun pâle portant un trait sécable et l'inscription en relief « 500 mg » sur un côté et l'inscription en relief « PENTASA » sur l'autre. Ils sont disponibles en bouteilles HDPE contenant 240 comprimés, 500 comprimés et 40 comprimés échantillons et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés, conditionnés en boîtes contenant 10 plaquettes alvéolées.

Les comprimés à libération prolongée PENTASA 1 g sont des comprimés tachetés oblongs, gris blanc à brun pâle portant l'inscription en relief « PENTASA » sur les deux côtés. Ils sont disponibles en bouteilles HDPE contenant 120 comprimés ou 20 comprimés échantillons et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés, conditionnés en boîtes contenant 6 plaquettes alvéolées.

**Suspension rectale :** disponible en teneurs de 1 g ou 4 g par 100 mL avec les ingrédients non médicinaux suivants : acétate de sodium, édétate de disodium, métabisulfite de sodium, eau purifiée et acide chlorhydrique pour ajuster le pH à 4.8. Chaque unité de dose de lavement (suspension rectale) contient du mésalazine en concentration de : 1 g/100 mL ou 4 g/100 mL. Chaque boîte contient 7 lavements avec 7 sacs hygiéniques en plastique.

La suspension rectale PENTASA est présentée dans une bouteille de polyéthylène de basse densité (PEBD).

**Suppositoire :** contient 1 g de mésalazine avec les ingrédients non médicinaux suivants : polyéthylène glycol, povidone, talc, stéarate de magnésium. Chaque suppositoire contient 1 g de mésalazine. Les suppositoires sont conditionnés en plaquettes de 5 suppositoires par plaquette alvéolée. Chaque boîte contient 6 plaquettes alvéolées de 5 suppositoires pour un total de 30 suppositoires et protège-doigts.

Les suppositoires PENTASA sont scellés dans des blisters d'aluminium faits d'un papier d'aluminium double enfonçable.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUE

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

**Nom propre :** acide 5-aminosalicylique (5-ASA)

mésalazine (nom INT)

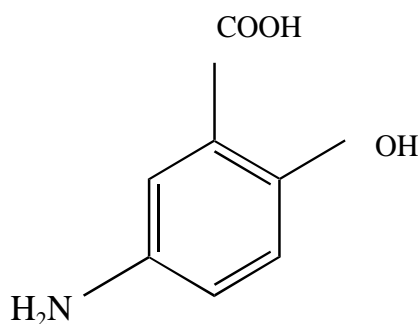
mesalamine (nom É.-U)

**Nom chimique :** acide 2-hydroxy-5-aminobenzoïque

**Formule moléculaire :** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>N

**Masse moléculaire :** 153,14

**Formule développée :**



#### **Description :**

Chimiquement, l'ingrédient médicamenteux de PENTASA (mésalazine) est l'acide 2-hydroxy-5-aminobenzoïque. Il s'agit d'une poudre blanche à havane possédant un intervalle de fusion de 283 à 287 °C. Il est légèrement soluble dans l'eau froide et l'alcool, plus soluble dans l'eau chaude et soluble dans l'acide chlorhydrique. Une solution aqueuse saturée possède un pH de 3,0 à 4,5 et un pKa de 2,74.

## ESSAIS CLINIQUES

### Expérience clinique

L'expérience clinique obtenue des études centrales est résumée au Tableau 3.

Tableau 3 – Expérience clinique tirée des études centrales

Préparation/ référence	Maladie	Dose	Durée du traitement	% de réponse clinique			% d'effets indésirables rapportés classés en effets GI (gastro- intestinaux) et effets non-GI
				Efficacité clinique totale	Sigmoïdo/ /endoscopie	Taux de rémission	
COLITE ULCÉREUSE ACTIVE ET COLITE ULCÉREUSE EN RÉMISSION							
Orale- Comprimés  Étude CAMMP 2011  N= 156	Colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée	4 g/jour	8 semaines	Amélioration d'ensemble :  63,6 % (tous les sujets)  59,3 % (maladie de la partie gauche du côlon)  73,9 % (Maladie étendue)		48,1 %	EI à 2 %, mais < 5 % : comprennent douleur abdominale 2,1 %, dyspepsie, 0,7 %, fatigue 2,1 %, pyrexie 2,1 , gastroentérite, 3,5 %. influenza 2,8 , dorsalgie 2,1 %, étourdissements 2,1 %, toux 2,8 %, douleur pharyngolaryngée 2,1 %
Orale- Comprimés  Étude CAMMP 2011  N= 129	Colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée. En rémission	2 g/jour	24 semaines	Taux de récidive :  20,4 % (tous les sujets)  16,7 % (maladie de la partie gauche du côlon)  30,8 % (maladie étendue)		Semaine 8 : 85,7 %  Semaine 16 : 77,6 %	

Orale - capsules Hanauer et al, 1993  N= 374	Colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée	1 g/jour 2 g/jour 4 g/jour	8 semaines	21 % 29 % 29 %	40 % 44 % 48 %		<b>16 % = tous les effets indésirables</b> <u>Effets GI</u> : diarrhée 4,6 %; nausée 4,6%; selles sanguinolentes 1,4 % douleur abdominale 1,4 %; anorexie 1,8 %; défécation impérieuse 0,4 %; vomissements 1,8 % <u>Effets Non GI</u> : maux de tête 2,5 %; éruption cutanée 1,8 %; fièvre 1,4 %
<b>MALADIE DE CROHN ACTIVE</b>							
Orale - capsules Singleton et al, 1993  N= 310	Maladie de Crohn active	1 g/jour 2 g/jour 4 g/jour	16 semaines	36 % 39 % 64 %		23 % 23 % 11 %	<b>18,3 % = tous les effets indésirables</b> <u>Effets GI</u> : nausée accompagnée de vomissements 7,4 %; nausée 6,1 %; douleur abdominale 4,3 %; diarrhée 3,9 % <u>Effets Non GI</u> : maux de tête 5,2 %; éruption cutanée 3,5 %
<b>MALADIE DE CROHN EN RÉMISSION</b>							
Orale – comprimés à libération retardée Gendre et al, 1993  N= 161	Maladie de Crohn en rémission	2 g/jour	24 mois			45 %	<b>11,3 % = tous les effets indésirables</b> <u>Effets GI</u> : diarrhée 5,0 %; nausée 3,8 %; vomissements 1,3 %; <u>Effets Non GI</u> : étourdissements 1,3 %

PROCTITE ACTIVE ET COLITE ULCÉREUSE DISTALE*							
Rectale - lavement Données internes de Ferring Produits Pharmaceutiques	Proctosigmoïdite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée	1 g 2 g 4 g au coucher tous les soirs	8 semaines	66 % 69 % 74 %			<b>8,7 % = tous les effets indésirables</b> <u>Effets GI</u> : douleur abdominale 3,2 % ; diarrhée 2,3 % ; nausée 1,8 % <u>Effets Non GI</u> : maux de tête 1,4 %
Rectale - suppositoires Données internes de Ferring Produits Pharmaceutiques	Proctive ulcéreuse active d'intensité légère à modérée	1 g au coucher tous les soirs	2 semaines	65 %	69 %		<b>1 cas de diarrhée (3,8 %)</b>

\* PENTASA sous forme topique (c'est-à-dire les lavements et les suppositoires) est plus efficace que PENTASA oral (c'est-à-dire les comprimés) pour le traitement de la colite ulcéreuse distale

## PRÉPARATIONS DE DOSAGE ORAL

### Colite ulcéreuse : induction et maintien de la rémission

Au cours d'une étude randomisée, à double insu et contrôlée par groupe actif visant à établir la non-infériorité (étude CAMMP), des patients atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée ont été traités avec les comprimés PENTASA à raison de 4 g/jour pendant 8 semaines (phase active) et de 2 g/jour pendant les 24 semaines suivantes (phase d'entretien). Les résultats sont présentés au tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 Sommaire des principaux résultats d'efficacité

Phase et résultats	Comprimés Pentasa 500 mg
<b>Phase active</b>	
Amélioration de l'ensemble de la maladie à la semaine 8 : n/N (%)	50/78 (64,1 %)
<b>Phase d'entretien</b>	
Récidive avant la semaine 24 : n/N (%)	15/61 (24,6 %)

L'amélioration de l'ensemble de la maladie est définie comme une rémission complète ou une réponse clinique au traitement telle que mesurée par l'indice d'activité de la colite



ulcéreuse (IACU). Une récurrence de la CU est définie comme un score  $\geq 3$  de l'IACU et un score de  $\geq 1$  à l'endoscopie. Le groupe témoin a utilisé une ancienne préparation de comprimé et ses résultats ne sont pas indiqués ici. Dans la même étude CAMMP, à la fin de la phase active (semaine 8), on a observé une guérison de la muqueuse (score endoscopique de 0) chez 47 % des patients. Toutefois, ce résultat comptait parmi les résultats secondaires de l'étude et il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on l'interprète.

Dans une étude randomisée à double insu contrôlée par placebo menée auprès de 374 patients atteints de colite ulcéreuse d'intensité légère à modérée, PENTASA, lorsqu'il a été administré seul à des doses quotidiennes totales de 2 à 4 g, a amélioré l'apparence macroscopique de la muqueuse colonique et l'évaluation clinique du médecin pour l'ensemble de l'activité de la maladie. La dose de 4 g a significativement amélioré l'apparence de la muqueuse colonique telle qu'évaluée par une analyse histologique. De plus, des doses de 2 g ou plus ont soulagé les principaux symptômes cliniques qui accompagnaient la phase active de la colite ulcéreuse en réduisant le nombre de séjours aux toilettes, en améliorant la consistance des selles et en réduisant la fréquence des saignements rectaux, des selles impérieuses et des douleurs abdominales/rectales.

Au cours d'une étude centrale comparant la préparation à libération prolongée PENTASA (5-ASA) au traitement avec la sulfasalazine chez les patients dont le diagnostic de colite ulcéreuse était bien établi, mais qui étaient en rémission depuis une période variant de 1 mois à 5 ans, il a été démontré que le 5-ASA à libération prolongée était un médicament sûr et efficace et qu'il était équivalent à la sulfasalazine pour le maintien des états de rémission. Les taux de rémission continue après 6 et 12 mois de traitement ont été de 63 % et 54 % pour la présentation à libération prolongée de 5-ASA et 72 % et 46 % pour la sulfasalazine, respectivement.

### **Données comparatives sur la biodisponibilité**

Un essai croisé randomisé, à double insu avec inversion de traitement portant sur la biodisponibilité comparative après l'administration d'une dose, a été mené auprès d'hommes et de femmes volontaires en bonne santé qui n'étaient pas à jeun au moment de l'administration du médicament. Le taux et le degré d'absorption de l'acide 5-acétylsalicylique ont été mesurés et comparés après l'administration d'une seule dose orale (1 x 500 mg) de comprimés à libération prolongée Pentasa 500 mg (nouvelle présentation) et de comprimés à libération prolongée Pentasa 500 mg (ancienne présentation). Les résultats des mesures obtenues auprès d'un total de soixante-trois (63) sujets volontaires sont résumés au tableau suivant.

## Tableau sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité

<b>Acide 5-aminosalicylique</b> <b>(1 x 500 mg, comprimé à libération prolongée)</b> <b>Données mesurées</b>  <b>Moyenne des moindres carrés</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Test*	Référence†	% Rapport de la moyenne des moindres carrés	Intervalle de confiance de 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng h/mL)	858,97 1166,17 (97,33)	798,10 973,32 (60,91)	107,6	90,9 – 127,4
ASC <sub>∞</sub> <sup>‡</sup> (ng h/mL)	923,99 1260,17 (95,99)	853,39 1049,42 (55,83)	108,3	87,4 – 134,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	348,19 535,33 (107,58)	305,24 421,29 (81,94)	114,1	92,3 – 141,1
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,50 (2,00 – 12,00)	4,50 (2,50 – 13,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	1,28 (59,78)	1,81 (109,15)		

\*Pentasa (5-ASA) 500 mg comprimés à libération prolongée (nouvelle préparation)

† Pentasa (5-ASA) 500 mg comprimés à libération prolongée (ancienne préparation)

‡ calculé pour 48/63 sujets (Test) et 47/63 sujets (Référence) seulement

§ exprimés en tant que médiane (intervalle) seulement

€ exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement

### Maladie de Crohn :

Les résultats de deux essais cliniques randomisés, à double insu, contrôlés par placebo menés auprès de 542 patients atteints de la maladie de Crohn ont indiqué qu'une dose quotidienne de 4 g a réduit l'indice d'activité de la maladie de Crohn (IAMC) de façon significative comparativement au placebo. La réduction moyenne (erreur type) de l'IAMC entre la période pré-traitement et la fin de l'étude a été de 53 (9) pour le groupe 4 g et de 22 (9) pour le groupe placebo, une différence hautement significative (p=0,0114).

Au cours d'une étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo menée auprès de 293 patients dont la maladie de Crohn était en rémission, une dose quotidienne de PENTASA de 3 g administrée pendant une période pouvant aller jusqu'à 48 semaines a réduit le taux de récurrence (21 % comparativement à 41 % ; p=0,018) et augmenté la période de temps moyenne écoulée avant la récurrence lorsqu'on la comparait au placebo.

Les résultats d'une méta-analyse (Messori et al, 1994) de neuf essais cliniques randomisés (3 avec la préparation PENTASA) ont également indiqué que le 5-ASA réduisait de façon significative la fréquence des récurrences chez les patients dont la maladie de Crohn était en rémission. Les taux mis en commun de non-récurrence des groupes traités ont été de 84 % et 72 % après 1 et 2 ans respectivement tandis que les taux chez les groupes témoins ont été de 60 % et 52 %.

## PRÉPARATIONS DE DOSAGE RECTAL

L'efficacité et l'innocuité du lavement PENTASA ont été évaluées au cours de deux études multicentriques randomisées, contrôlées et à double insu.

L'une de ces études a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de lavements de 5-ASA de 1 g, 2 g et 4 g comparativement à celles d'un placebo au cours d'une période de 8 semaines chez des patients souffrant d'une exacerbation aiguë d'une proctosigmoïdite ulcéreuse. Cette étude américaine a été menée auprès de 287 patients randomisés (70 à 73 par groupe). On a évalué l'efficacité en termes de symptomatologie clinique (notamment la fréquence et la consistance des selles, l'impériosité de la défécation, les saignements rectaux et la douleur rectale/abdominale), de l'apparence macroscopique de la muqueuse touchée (déterminée par sigmoïdoscopie, sur une échelle allant de 0 à 15 selon l'apparence de la vascularisation, la friabilité, la présence d'érythème, de mucus/pus et de granularité/ulcérations) et du stade microscopique (0 pour muqueuse normale, 3 pour stade avancé, maladie inflammatoire ulcéreuse des intestins active) des spécimens de biopsie rectale.

Il a été démontré que le lavement PENTASA était significativement supérieur ( $p < 0,01$ ) au placebo pour tous les paramètres d'efficacité à l'utilisation de chacune des trois doses. On n'a pas démontré de relation dose effet pour les trois doses de lavement PENTASA. Les trois doses ont été efficaces pour l'induction de la rémission d'après au moins un des paramètres de rémission (évaluation globale du médecin, indice sigmoïdoscopique, stade à la biopsie) : ainsi, 66 % de patients du groupe utilisant le lavement PENTASA 1 g, 69 % du groupe utilisant le lavement PENTASA 2 g et 74 % des patients du groupe utilisant le lavement PENTASA 4 g ont obtenu une rémission d'après l'un de ces critères.

Au cours de cette étude multicentrique, l'innocuité a été évaluée par la documentation de tous les effets indésirables qui se sont produits pendant le traitement et par l'étude des résultats des analyses de laboratoire. Le type et la fréquence des effets indésirables signalés pour le placebo et les trois doses de lavement PENTASA ont été comparables (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

L'utilisation de PENTASA a été arrêtée chez 4,6 % des patients à cause de l'incidence d'effets indésirables associés au traitement, comparativement à 5,7 % des patients qui ont utilisé le placebo. De plus, aucun changement important des paramètres de laboratoire n'a été observé et on n'a constaté aucune sensibilité croisée apparente chez les patients qui possédaient une allergie connue à la sulfasalazine.

Au cours d'une autre étude multicentrique à double insu menée en Europe auprès de 123 patients randomisés atteints de proctosigmoïdite active d'intensité légère à modérée, le lavement PENTASA (1 g 5-ASA/100 mL) a été testé en le comparant à un lavement de prednisolone (25 mg/100 mL) (contrôle actif) pendant une période de traitement pouvant aller jusqu'à quatre semaines. Parmi les critères servant à l'évaluation de l'efficacité, on retrouvait l'évaluation sur une échelle des symptômes cliniques (c'est-à-dire le nombre de selles quotidiennes, la présence de sang et de pus dans les selles, la douleur abdominale) et la gradation sigmoïdoscopique. On a défini la rémission en termes d'évaluation de l'activité clinique et sigmoïdoscopique de la maladie par le médecin. L'innocuité a été évaluée par la

documentation des effets indésirables et par les résultats des analyses de laboratoire. À la fin de la période de traitement de 28 jours, un résultat d'ensemble favorable, en termes de rémission ou d'amélioration a été obtenu par 77 % des patients du groupe PENTASA et par 72 % des patients du groupe prednisolone, la différence n'étant pas significative sur le plan statistique. Ces résultats comprennent 53 % et 43 % des patients des groupes PENTASA et prednisolone respectivement qui ont obtenu à la fois une rémission clinique et une rémission sigmoïdoscopique. Les réactions indésirables observées ont toutes été de faible intensité et réversibles et on n'a trouvé aucune différence statistiquement significative dans leur fréquence pour les deux groupes. On n'a observé aucun changement ou anomalie de nature importante dans les valeurs de laboratoire suivantes : hémoglobine, réticulocytes, neutrophiles, plaquettes, vitesse de sédimentation globulaire, orosomucoïde plasmatique, créatinine sérique, sédiment et protéines urinaires.

L'efficacité et l'innocuité cliniques des suppositoires PENTASA 1 g ont été démontrées par une étude clinique multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 50 patients atteints de proctite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée pendant une durée de traitement de deux semaines. L'efficacité a été évaluée en termes de symptomatologie clinique (notamment la fréquence quotidienne des selles, la présence de sang et de mucus dans les selles, la douleur rectale/abdominale) et la gradation à l'évaluation proctoscopique. La rémission clinique (définie comme une fréquence quotidienne de selles <4, l'absence de sang, de mucus et de douleur rectale/abdominale) a été obtenue par 65,4 % des patients qui ont reçu le traitement avec les suppositoires PENTASA comparativement à 25 % des patients qui ont été traités avec le placebo ( $p=0,005$ ). La rémission proctoscopique, définie comme l'absence d'ulcération ou de saignement (spontané ou après contact) a été obtenue par 69,2 % des patients qui ont reçu le traitement avec les suppositoires PENTASA comparativement à 33,4 % de patients traités avec le placebo ( $p=0,05$ ). Dans cette étude, un patient du groupe PENTASA a subi de la diarrhée le premier jour du traitement seulement tandis qu'un patient du groupe placebo a subi une augmentation de la fréquence des selles qui a nécessité l'arrêt du traitement.

L'utilité des lavements et des suppositoires PENTASA pour le traitement d'entretien et pour la prévention de la récurrence chez les patients en rémission de la colite ulcéreuse a également été démontrée par plusieurs chercheurs.

Au cours d'une étude à long terme menée sur une période de temps pouvant aller jusqu'à 15 mois, des patients en rémission ont reçu un lavement de 4 g de PENTASA au coucher, un jour sur deux. La dose pouvait ensuite être réduite (c'est-à-dire une réduction de la fréquence) si le chercheur et le patient le désiraient tous deux. En suivant ce régime posologique, 12 patients sur 15 (80,0 %) traités pendant 12 mois ont obtenu le maintien de leur rémission.

Au cours d'une autre étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, neuf patients sur les douze (75,0 %) qui avaient été randomisés pour recevoir un lavement de 1 g de mésalazine tous les jours sont restés en rémission pendant une année. La différence entre le taux de récurrence pour le groupe traité avec un lavement de 1 g de 5-ASA (25,0 %) et pour celui recevant le placebo (84,6 %) a été significative ( $p<0,005$ ).

Dans leur étude, Guarino et al ont examiné le rôle d'un lavement de 4 g de mésalazine dans le traitement à long terme de patients atteints de colite ulcéreuse distale réfractaire jusqu'à ce moment. Parmi 20 patients correspondant à cette définition qui ont été traités avec des lavements de 5-ASA toutes les nuits, 16 ont obtenu une amélioration symptomatique (15 d'entre eux ont obtenu une rémission clinique) et 14 ont obtenu une rémission sigmoïdoscopique en 3 à 5 semaines. Ces auteurs ont démontré, en suivant les patients pour des périodes de temps pouvant aller jusqu'à 16 mois, qu'une fois la rémission obtenue, les patients peuvent être bien traités par l'utilisation continue de lavements de 4 g de mésalazine à des intervalles moins fréquents que toutes les nuits et par la retour rapide à une fréquence quotidienne pour les poussées de la maladie.

En utilisant des suppositoires de 1 g de mésalazine à raison d'une fois par jour, Campieri et al sont parvenus à maintenir 10 patients sur 19 (53 %) en rémission de leur colite ulcéreuse distale pendant 6 mois.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **TOXICOLOGIE**

Dans les études animales, le rein semble être le principal organe cible de la toxicité du mésalazine. On n'a observé aucune toxicité importante associée aux systèmes gastrointestinal, hépatique ou hématopoïétique.

#### **Études de toxicité aiguë**

Au cours d'études de toxicité aiguë menées avec des porcs, l'utilisation de doses uniques allant jusqu'à 5 g/kg de poids corporel administrées par voie orale, on n'a observé aucun décès. Des doses intraveineuses uniques de 920 mg/kg n'ont pas été mortelles chez des rats.

#### **Études de toxicité portant sur l'administration de multiples doses**

Au cours d'études portant sur l'administration de doses orales pendant 13 semaines, on n'a constaté aucun effet toxique à la dose de 2400 mg/kg/jour chez la souris et de 480 mg/kg/jour chez le rat. On a observé des lésions rénales, notamment la présence de cylindres granulaires et hyalins, de dégénération tubulaire, de dilatation tubulaire, d'infarctus rénal, de nécrose papillaire et de nécrose tubulaire rénale chez les souris à la dose de 4000 mg/kg/jour et chez le rat à la dose de 2770 mg/kg/jour. Des degrés minimaux de nécrose papillaire et de dégénération tubulaire ont été constatés chez les rats mâles à la dose de 1150 mg/kg/jour. L'administration chronique (1 an) à des rats à des doses égales ou supérieures à 1200 mg/kg/jour a causé de la nécrose papillaire et de la néphrite interstitielle ; 800 mg/kg/jour était la dose sans effet observable.

Une étude menée sur des singes pendant 13 semaines a démontré de la toxicité rénale à des doses de 500 mg/kg/jour. Parmi les lésions rénales, on a retrouvé de la fibrose interstitielle et de l'œdème corticomédullaire sans trace de néphrite active. Les singes traités avec des doses de 125 et 250 mg/kg/jour n'ont subi aucun effet indésirable sur les reins. Une étude portant

sur l'administration chronique à des singes pendant 1 an a démontré de la néphrose aux doses de 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour.

### **Carcinogénicité, mutagénicité et études sur la reproduction**

On n'a observé aucun signe de mutagénicité dans un test microbien de mutagénicité en utilisant des souches mutantes de *Salmonella typhimurium* avec et sans activation métabolique. Un test du micronoyau effectué chez les souris a également indiqué que PENTASA n'est pas mutagène.

On n'a observé aucun effet sur la fertilité ni sur la performance reproductive des rats mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour (sept fois la dose humaine maximale). Des études de reproduction ont été effectuées sur les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à dix-sept fois la dose humaine et celles-ci n'ont révélé aucun signe de diminution de la fertilité ou de lésion fœtale causée par la mésalazine.

Des études de toxicologie préclinique ont utilisé la mésalazine non préparé qui, lorsqu'on l'administre de façon orale, possède une plus grande absorption systémique que la préparation PENTASA. La dose thérapeutique de mésalazine chez les humains est d'environ 30 à 60 mg/kg/jour.

## RÉFÉRENCES

1. Almer S, Norlander B, Strom M, et al. Steady-state pharmacokinetics of a new 4-gram 5-aminosalicylic acid retention enema in patients with ulcerative colitis in remission. *Scand. J. Gastroenterol.* 1991; 26: 327-335.
2. Arment, M.E. and Vargas, J.H. Medical therapy for ulcerative colitis in childhood. *Seminars in Ped. Surg.* 1994; 3(1): 28 - 32.
3. Azad Khan A.K, Piris J, Truelove S.C. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet.* 1977:892-895.
4. Barber G.B, Lee D.E, Antonioli D.A, et al. Refractory distal ulcerative colitis responsive to 5-aminosalicylate enemas. *Am. J. Gastroenterol.* 1985; 80: 612-4.
5. Biddle W.L, Greenberger N.J, Swan J.T, et al. 5-aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1988; 94: 1075-9.
6. Biddle W.L, Miner P.B. Long-term use of mesalamine enemas to induce remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1990; 99: 113-118.
7. Bondesen S, Bronnum Schou J, Pedersen V, et al. Absorption of 5-aminosalicylic acid from colon and rectum - short report. *Br. J. Clin. Pharmacology.* 1988; 25: 269-272.
8. Bondesen S, Haagen Nielsen O, Jacobsen O, et al. 5-Aminosalicylic acid enemas in patients with active ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1984; 19: 677-682.
9. Bondesen S, Rasmussen S.N, Rask-Madsen J, et al. 5-aminosalicylic acid in the treatment of inflammatory bowel disease. *Acta Med Scand.* 1987; 221: 227-242.
10. Bondesen, S. Mesalamine (Pentasa<sup>7</sup>) as prophylaxis in Crohn's Disease: a multi-center, controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1991; 26 (F44): 68.
11. Bouhanick B., Fauvel J., Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA* (2010) 304: 1898-1901.
12. Campieri M, DeFranchis R, Bianchi Porro G, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1990; 25: 663-668.
13. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut.* 1991; 32: 929-931.
14. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the management of ulcerative colitis. *Dis. Colon Rectum.* 1989; 32: 398-399.
15. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Sucralfate, 5-aminosalicylic acid and placebo enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Eur. J. Gastroent. Hepatol.* 1991; 3: 41-44.
16. Campieri M, Lanfranchi G.A, Bazzocchi G, et al. Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet.* 1981:270-271.
17. Campieri M, Lanfranchi G.A, Boschi S, et al. Topical administration of 5-aminosalicylic acid enemas in patients with ulcerative colitis. Studies on rectal absorption and excretion. *Gut.* 1985; 26: 400-405.
18. Campieri M, Lanfranchi G.A, Brignola C, et al. Retrograde spread of 5-aminosalicylic acid enema in patients with active ulcerative colitis. *Dis. Colon Rectum.* 1986; 29: 108-110.
19. Christensen, L.A., Fallingborg, J., Jacobsen, B. et al. Bioavailability of 5-aminosalicylic acid from slow release 5-aminosalicylic acid drug and sulfasalazine in normal children. *Digestive Dis. Sci.* 1993; 38: 1831 - 1836.

20. Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH, et al. Salazosulfapyridine and metabolites in fetal and maternal body fluids with special reference to 5-aminosalicylic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 433-5.
21. Cuffari, C., Hunt, S., Bayliss, T.M. Utilization of Erythrocyte Metabolite Levels to Optimize Azathioprine Therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease; *GUT* 2001; 48: 642-6.
22. Danish 5-ASA group. Topical 5-aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis - a randomized, double-blind multicenter trial. *Dig. Dis. Sci.* 1987;32:598-602.
23. De Boer NKH, Wong DR, Jharap B, et al. Dose-dependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2747-53.
24. Dew M.J, Cardwell M, Kidwai N.S, et al. 5-aminosalicylic acid in serum and urine after administration by enema to patients with colitis. *J. Pharm. Pharmacol.* 1983; 35: 323-374.
25. Dewit, O., Vanheuverzwyn, R., Desager, J-P., and Horsmans, Y. Interaction between Azathioprine and Aminosalicylates: An in vivo Study in Patients with Crohn's disease. *Ailment. Pharm. Ther.* 2002; 16: 79-85
26. Fallingborg, J., Christensen, L.A., Ingeman-Nielsen, M. et al. Measurement of gastrointestinal pH and regional transit times in normal children. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 1990; 2: 211 - 214.
27. Friedman F.S, Richter J.M, Kirkham S.E, et al. 5-aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: a randomized, controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 1986;86:412-8.
28. Gendre, J-P., Mary, J-Y., Florent, C. et al. Oral mesalamine (Pentasa<sup>7</sup>) as maintenance treatment in Crohn's Disease: a multicenter placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 1990; 104: 435 - 439.
29. Griffiths, A., Koletzko, S., Sylvester, F. et al. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's Disease. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 17:186 - 192.
30. Guarino J, Chatzinoff M, Berk T, et al. 5-aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: long term results. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82: 732-737.
31. Hanauer S.B, Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Safety.* 1991;6:192-219.
32. Hanauer, S.B., Krawitt, E.L., Robinson, M. et al. Long term management of Crohn's disease with mesalamine capsules (Pentasa<sup>7</sup>). *Am. J. Gastroent.*, 1993;88(9): 1343 - 1351.
33. Hanauer, S.B., Schwartz, J., Robinson, M. et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. *Am. J. Gastroent.*, 1993; 88: 1188 - 1197.
34. Hardy, J.G., Harvey, W.J., Sparrow, R.A., et al. Localization of drug release sites from an oral sustained-release formulation of 5-ASA (Pentasa<sup>7</sup>) in the gastrointestinal tract using gamma scintigraphy. *J. Clin. Pharmacol.* 1993; 33: 712 - 718.
35. Hendy P, Chadwick G, Hart A. IBD: reproductive health, pregnancy and lactation. *Frontline Gastroenterol* 2015; 6: 38-43
36. Ho, G., Lees, C., Satsangi, J. Pharmacogenetics in Inflammatory Bowel Disease; *Inflammatory Bowel Disease*; Vol. 10, No. 2, March 2004: 148-158.



37. Ito T., Imai T., Kikumori T., Shibata A., Horiba T., Kobayashi H., Sawaki M., Watanabe R., Nakao A., Kiuchi T. Adrenal incidentaloma: review of 197 patients and report of a drug-related false-positive urinary normetanephrine result. *Surg. Today* (2006) 36: 961-965.
38. Jacobsen B.A, Abildgaard K, Rasmussen H.H, et al. Availability of mesalazine (5-aminosalicylic acid) from enemas and suppositories during steady-state conditions. *Scand. J. Gastroenterol.* 1991;26:374-378.
39. Layer, P.H., Goebell, H., Keller, J. et al. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human small intestine. *Gastroenterology* 1995; 108: 1427 - 1433.
40. Lowry, P.W., Franklin, C.L., Weaver, A.L., Gennett, Pike M., Mays, D.C., Tremaine, W.J., Lipsky, J.J., and Sandborn, W.J. *Measurement of Thiopurine Methyltransferase Activity and Azathioprine Metabolites in Patients with Inflammatory Bowel Disease.* *GUT*, 2001; 49: 665-670.
41. Lowry, P.W., Franklin, C.L., Weaver, A.L., Szumlanski, C.L., Mays, D.C., Loftus, E.V., Tremaine, W.J., Lipsky, J.J., Weinshilboum, R.M. and Sandbourn, W.J. Leucopenia Resulting from a Drug Interaction between Azathioprine or 6-mercapopurine and mesalamine, Sulphasalazine, or Balsalazide. *GUT*, 2001; 49: 656-664.
42. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, et al. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1101-8.
43. Messori A., Brignola C, Trallori, G. et al. Effectiveness of 5-Aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89(5): 692-698.
44. Meyers F.A, Vitti R, Knight L, et al. Colonic distribution of 5-asa enemas in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1988; 94: A302.
45. Miner P.B Jr, Biddle R.N. Maintaining remission in distal ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Can. J. Gastroenterol.* 1990;4(7):476-480.
46. Miner, P., Schwartz, J., Aora, S. et al. Maintenance of remission in ulcerative colitis (UC) patients with controlled-release mesalamine capsules (Pentasa7). *Gastroenterology*, 1992;102: A666.
47. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: A Danish cohort study. *Gut* 2003; 52: 243-7.
48. Present, D.H. Interaction of 6-Mercaptopurine and Azathioprine with 5-Aminosalicylic Acid Agents. *Gastroenterology*, 2000; 119 (1): 276.
49. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271-5.
50. Rasmussen, S.N., Binder, V., Maier, K. et al. Treatment of Crohn's Disease with Peroral 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology.* 1983; 85: 1350-1353.
51. Rasmussen, S.N., Bondesen, E.F., Hvidberg, S. et al. 5-Aminosalicylic acid in a slow release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology*, 1982;83: 1062 - 1070.
52. Rasmussen, S.N., Lauritsen, K., Tage-Jensen, U. et al. 5-aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's Disease: a 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa7. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987;22: 877 - 883.

53. Rijk, M.C.M., Van Schaik, A., and Van Tongeren, J.H.M. Disposition of 5-aminosalicylic acid by 5-aminosalicylic acid delivering compounds. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1988; 23: 107- 112.
54. Robinson M.G, Decktor D.L. Efficacy of 5-aminosalicylic acid enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Can. J. Gastroenterol.* 1990;4(7):468-471.
55. Saverymuttu, S.H., Gupta, S., Keshavarzian, A. et al. Effect of a slow-release 5-aminosalicylic acid preparation on disease activity in Crohn's Disease. *Digestion*, 1986; 33: 89 - 91.
56. Scagnelli, G.P, Barreiro, M.A. and Bank, L. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) with oral 5-amino salicylic acid (5-ASA) (Pentasa) in the pediatric age group. *Gastroenterol.* 1991; 100: A248.
57. Schwab, M., Herrlinger, K., Schaeffer, E., Stange, E.F. Treatment of Chronic Inflammatory Bowel Disease with Azathioprine, 6-Mercaptopurine and 6-Thioguanine. *Clinical Pharmacology Aspects; Deutsche Med. Wochenschr*; 126, No. 8, 378-84, 2003.
58. Singleton, J.W., Hanauer, S.B., Gitnick, G.L. et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's Disease: result of a 16 week trial. *Gastroenterology*, 1993; 104: 1293 - 1301.
59. Sutherland L.R, Martin F, Greer S, et al. 5-aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1987; 92: 1894-1898.
60. Thomson A.B.R. Review article: new developments in the use of 5-aminosalicylic acid in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharm. Ther.* 1991;5:449-470.
61. Tiel-van Buul M.M.C, Mulder J.J, van Royen A, et al. Retrograde spread of Mesalazine (5-aminosalicylic acid) - containing enema in patients with ulcerative colitis. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20: 247-251.
62. Tolia, V., Massoud, N., and Klotz, U. Oral 5-aminosalicylic acid in children with colonic chronic inflammatory bowel disease: clinical and pharmacokinetic experience. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 1989; 8(3): 333 - 338.
63. Walsh N. Sulfasalazine induced falsely positive urinary catecholamines. *Rheumatology News* 5[8], 11. 2006.
64. Williams C.N, Haber G, Aquino J.A, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using 99m Tc-labeled 5-ASA suppositories. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32: 71S-75S.
65. Williams C.N. Efficacy and tolerance of 5-aminosalicylic acid suppositories in the treatment of ulcerative proctitis: A review of two double-blind, placebo controlled trials. *Can. J. Gastroenterol.* 1990;4(7):472-475.
66. Willoughby C.P, Piris J, Truelove S.C, et al. The effect of topical N-acetyl-5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis. *Scand. Journ. Gastro.* 1980;15:715-719.
67. Rijk MC, van Hogezaand RA, van SA, van Tongeren JH. Disposition of 5-aminosalicylic acid from 5-aminosalicylic-delivering drugs during accelerated intestinal transit in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1989 Dec; 24(10): 1179-85

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR (COMPRIMÉS)

**P<sup>r</sup>PENTASA<sup>®</sup>**

**Comprimés à libération prolongée de mésalazine, 500 mg et 1g**

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PENTASA et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PENTASA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés PENTASA contiennent des granules à libération prolongée de mésalazine (également connu sous les noms acide 5-aminosalicylique, 5-ASA et mésalamine), qui est un médicament anti-inflammatoire pour le traitement des patients atteints de la colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn et/ou pour aider à maintenir la rémission et à prévenir la récurrence de ces maladies.

La colite ulcéreuse est une maladie du gros intestin (côlon) et du rectum, caractérisée par une rougeur et une enflure (inflammation) de la muqueuse de l'intestin, ce qui provoque des crampes abdominales et le passage fréquent de selles contenant du sang.

La maladie de Crohn est une forme de maladie inflammatoire chronique des intestins (MICI). Elle touche habituellement les intestins, mais elle peut se produire n'importe où entre la bouche et la fin du rectum (anus).

#### Les effets de ce médicament :

On pense que PENTASA bloque la production et l'action de certaines substances (cyclo-oxygénase, prostaglandines et autres) qui jouent un rôle dans la production de l'inflammation. PENTASA agit partout dans le côlon et le rectum pour traiter cette inflammation et en réduire les symptômes, comme la diarrhée et les selles sanguinolentes.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit :

- si vous êtes allergique à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à une partie de son contenant (voir la section Les ingrédients non médicinaux importants sont :)

- si vous êtes allergique à une classe de médicaments appelés salicylates (qui comprennent l'acide acétylsalicylique (c'est-à-dire Aspirin †))
- si vous avez des problèmes hépatiques (du foie) importants
- si vous avez des problèmes rénaux importants
- si vous avez un ulcère gastrique ou intestinal
- si vous avez une obstruction des voies urinaires
- si le patient est un nourrisson de moins de 2 ans

#### L'ingrédient médicamenteux est :

La mésalazine (également connue par les termes mésalamine, 5-ASA ou acide 5-aminosalicylique).

#### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Cellulose microcristalline, éthylcellulose, stéarate de magnésium, povidone, talc.

Les comprimés PENTASA ne contiennent pas de gluten, de lactose ni de phthalates.

#### Les formes posologiques sont :

Les comprimés à libération prolongée PENTASA 500 mg sont des comprimés ronds tachetés, gris blanc à brun pâle, portant un trait sécable et l'inscription en relief « 500 » sur un côté et l'inscription en relief « PENTASA » sur l'autre.

Les comprimés à libération prolongée PENTASA 1g sont des comprimés oblongs tachetés gris-blanc à brun pâle portant l'inscription en relief « PENTASA » sur les deux côtés.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser PENTASA, indiquez à votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes atteint d'une sténose du pylore (un rétrécissement de l'extrémité distale de l'estomac qui provoque la rétention des contenus de l'estomac pendant une plus longue période de temps)
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques
- vous avez des ulcères digestifs (peptiques)
- vous avez déjà subi une inflammation du cœur (qui peut être le résultat d'une infection de cet organe)
- vous avez des problèmes pulmonaires chroniques (par ex. asthme, bronchite, etc.)
- vous êtes possiblement enceinte ou si vous allaitez, car la mésalazine traverse le placenta pendant la grossesse et qu'elle est transmise en petites quantités dans le lait maternel. Dans ces circonstances, vous demander l'avis de votre médecin sur la prise de PENTASA.
- vous avez déjà fait une réaction allergique (hypersensibilité) à la sulfasalazine (un ingrédient

contenu dans certains autres médicaments servant à traiter la colite ulcéreuse)

- si vous avez subi une quelconque allergie à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à une partie de son contenant

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

L'utilisation simultanée de mésalazine avec des médicaments qui modifient la fonction rénale, notamment certains médicaments anti-inflammatoires (AINS) et l'azathioprine, peut augmenter le risque de réactions rénales.

Chez les patients qui reçoivent de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, l'utilisation simultanée de mésalazine peut augmenter le risque d'anomalie des cellules sanguines.

Indiquez à votre médecin si vous prenez des anticoagulants (par ex. coumadin), du probénécid, du sulfinpyrazone, de la spironolactone, du furosémide, de la rifampicine et du méthotrexate.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours PENTASA selon les directives de votre médecin.

Pour le traitement de la colite ulcéreuse active d'intensité légère à modérée et le traitement d'entretien chez les adultes : 0,5 g quatre fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Dans certains cas, le médecin peut augmenter la dose jusqu'à 1 g quatre fois par jour (dose quotidienne de 4 g) au besoin.

Pour le traitement de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée chez les adultes : 1 g quatre fois par jour (dose quotidienne de 4 g). Pour les patients dont la maladie de Crohn est en rémission, la dose habituelle est de 3 g par jour en doses fractionnées.

Les comprimés à libération prolongée PENTASA ne doivent pas être mâchés, brisés ni broyés, mais ils doivent être avalés entiers avec beaucoup d'eau.

Les comprimés à libération prolongée PENTASA doivent être pris avec les repas.

## Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre vos comprimés, prenez-les comme à l'habitude le jour suivant. Ne prenez pas une double dose pour compenser pour un comprimé oublié.

## PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tous les médicaments, PENTASA peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne soient pas ressentis par tous. Les effets secondaires les plus fréquents sont la douleur abdominale, les vomissements, les éruptions cutanées, la fatigue, la fièvre, la dorsalgie, les étourdissements, les maux de tête, les démangeaisons (prurit), la diarrhée et la nausée.

Les autres effets secondaires moins courants (observés chez moins de 1 patient sur 100) sont les suivants : étourdissements, somnolence ou fatigue, tremblements ou grands frissons, douleur à l'oreille ou à la gorge, inflammation de certaines parties du cœur (myocardite et péricardite) pouvant causer un essoufflement et des douleurs thoraciques ou des palpitations (battements de cœur rapides ou irréguliers), changements de la tension artérielle, douleur ou ballonnement au niveau du ventre, perte de cheveux, indigestion, acné, éruption cutanée (« rash »), douleurs articulaires, mal de dos, faiblesse, sensibilité accrue de la peau à la lumière du soleil et à la lumière ultraviolette (photosensibilité), enflure du visage, réduction du fonctionnement des reins, diminution de la circulation biliaire, inflammation du pancréas ou du côlon (associée à de la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et dans le dos, et à des nausées). Rarement, on peut retrouver une réduction du décompte et de la mobilité des spermatozoïdes qui peut être réversible à l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires suivants sont associés à l'utilisation d'autres médicaments contenant de la mésalazine. Ils sont : faibles numérations globulaires, neuropathie (anomalies ou lésions nerveuses provoquant une sensation d'engourdissement et de picotement), inflammation du cœur et de l'enveloppe du cœur, inflammation des poumons, difficultés

respiratoires; calculs biliaires, hépatite (inflammation du foie causant des symptômes apparentés à ceux de la grippe et de la jaunisse), enflure allergique de la langue, des lèvres et de la région péri-oculaire, rougeur de la peau, douleur musculaire, problèmes rénaux (comme de l'inflammation et de la cicatrisation des reins).

Si l'un ou l'autre des effets secondaires persiste ou devient sérieux ou si vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans cette fiche de renseignements, veuillez le dire à votre médecin ou votre pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquents</b> <b>Problèmes sanguins</b> et symptômes comme apparition d'ecchymoses ou de saignements inexpliqués (par exemple, des saignements de nez), anémie (faiblesse), fièvre, maux de gorge <b>Pancréatite</b> (pancréas enflammé ou enflé) et symptômes comme de la douleur abdominale et de la nausée.		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Syndrome d'intolérance aiguë</b> – parmi les symptômes, on retrouve crampes, douleur abdominale aiguë, selles fréquentes et sanguinolentes (diarrhée), fièvre, maux de tête et éruption cutanée. Ces symptômes pourraient présager d'une affection grave qui se produit rarement, mais qui nécessite l'arrêt immédiat du traitement.			√

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<p><b>Réaction allergique</b> – parmi les symptômes, on retrouve : enflure de la bouche et de la gorge, difficulté à respirer et apparition d'une éruption cutanée.</p> <p><b>Hépatite</b>, et possible-ment insuffisance hépatique (inflammation du foie) – parmi les symptômes, on retrouve jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et symptômes apparentés à ceux de la grippe.</p>		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PENTASA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C). Gardez à l'abri de la lumière.

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

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance

Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Ferring Inc. au : 1-866-384-1314

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.



Dernière révision : 02 mai 2018

® Marque de commerce déposée de Ferring BV

† Marque de commerce déposée de Bayer Inc.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR (LAVEMENT)

PrPENTASA®

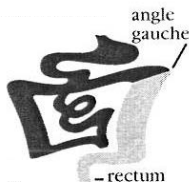
Suspension rectale de mésalazine, 1 g et 4 g (Lavement)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PENTASA et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PENTASA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit les lavements Pentasa (mésalazine également connu sous les noms acide 5-aminosalicylique, 5-ASA ou mésalamine) pour le traitement de votre colite ulcéreuse distale aiguë qui s'étend jusqu'à l'angle splénique de votre côlon et pour le traitement d'entretien à long terme afin de maintenir la rémission et de prévenir la récurrence de la maladie active. La colite ulcéreuse se produit dans le gros intestin. La colite ulcéreuse distale se produit dans le dernier segment de l'intestin, du rectum à l'angle splénique (zone pâle de l'illustration ci-dessous)



En ce moment, il n'existe pas de traitement curatif pour la colite ulcéreuse, mais le traitement médical peut permettre de contrôler les saignements, la diarrhée et/ou les crampes. On utilise les médicaments comme Pentasa pour réduire l'inflammation des tissus. Pour y parvenir, le médicament doit couvrir la région malade. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque tout le lavement est utilisé pour permettre de couvrir l'ensemble de la zone pâle.

#### Les effets de ce médicament :

On pense que PENTASA bloque la production et l'action de certaines substances (cyclo-oxygénase, prostaglandines et autres) qui jouent un rôle dans la production de l'inflammation. PENTASA agit partout dans le côlon et le rectum pour traiter cette inflammation et en réduire les

symptômes, comme la diarrhée et les selles sanguinolentes.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit :

- si vous êtes allergique à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à une partie de son contenant (voir la section Les ingrédients non médicinaux importants sont :)
- si vous êtes allergique à une classe de médicaments appelés salicylates (qui comprennent l'acide acétylsalicylique (c'est-à-dire Aspirin †))
- si vous avez des problèmes hépatiques (du foie) importants
- si vous avez des problèmes rénaux importants
- si vous avez un ulcère gastrique ou intestinal
- si vous avez une obstruction des voies urinaires
- si le patient est un nourrisson de moins de 2 ans

#### L'ingrédient médicamenteux est :

La mésalazine (également connue par les termes mésalamine, 5-ASA ou acide 5-aminosalicylique).

#### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Acétate de sodium, édétate de sodium, métabisulfite de sodium, eau purifiée, avec acide chlorhydrique pour ajuster le pH à 4,8.

Pentasa ne contient aucun phthalate.

#### Les formes posologiques sont :

Lavement : 1g et 4g par 100 mL

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser PENTASA, indiquez à votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes atteint d'une sténose du pylore (un rétrécissement de l'extrémité distale de l'estomac qui provoque la rétention des contenus de l'estomac pendant une plus longue période de temps)
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques
- vous avez des ulcères digestifs (peptiques)
- vous avez déjà subi une inflammation du cœur (qui peut être le résultat d'une infection de cet organe)
- vous avez des problèmes pulmonaires chroniques (par ex. asthme, bronchite, etc.)
- vous êtes possiblement enceinte ou si vous allaitez, car la mésalazine traverse le placenta pendant la grossesse et qu'elle est transmise en petites quantités dans le lait maternel. Dans ces circonstances, vous demander l'avis de votre médecin sur la prise de PENTASA

- vous avez déjà fait une réaction allergique (hypersensibilité) à la sulfasalazine (un ingrédient contenu dans certains autres médicaments servant à traiter la colite ulcéreuse)
- si vous avez subi une quelconque allergie à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à une partie de son contenant

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

L'utilisation simultanée de mésalazine avec des médicaments qui modifient la fonction rénale, notamment certains médicaments anti-inflammatoires et l'azathioprine, peut augmenter le risque de réactions rénales.

Chez les patients qui reçoivent de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, l'utilisation simultanée de mésalazine peut augmenter le risque d'anomalie des composants sanguins.

Indiquez à votre médecin si vous prenez des anticoagulants (par ex. coumadin), du probénécid, du sulfapyrazone, de la spironolactone, du furosémide, de la rifampicine et du méthotrexate.

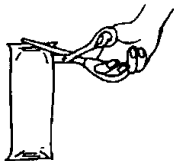
## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Instructions pour l'utilisation par des adultes

LES MEILLEURS RÉSULTATS SONT OBTENUS SI LES INTESTINS SONT VIDÉS IMMÉDIATEMENT AVANT L'ADMINISTRATION DU LAVEMENT. ON DOIT UTILISER UN LAVEMENT AU COUCHER POUR LA PÉRIODE DE TEMPS INDIQUÉE PAR VOTRE MÉDECIN. POUR OBTENIR LES MEILLEURS RÉSULTATS, RETENEZ LE LAVEMENT JUSQU'AU MATIN.

#### 1. Enlever la bouteille

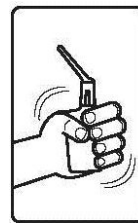
Retirez la bouteille de son enveloppe protectrice en papier métallique en utilisant des ciseaux et la technique illustrée ci-dessous. Assurez-vous de ne pas percer la bouteille qui se trouve à l'intérieur.



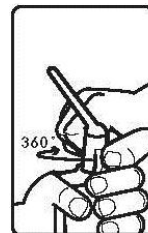
Le lavement doit être utilisé immédiatement après l'ouverture du sac.

## Préparation du médicament pour l'administration

- Commencez par tenir la bouteille pendant quelques minutes. Cela permet d'amener la température du médicament plus près de la température de votre corps, ce qui réduit le choc de température que vous êtes susceptible de subir et qui vous facilitera la rétention du lavement.
- Agitez bien la bouteille jusqu'à ce que le médicament soit distribué de façon égale dans le liquide.



- Pour rompre le sceau, faites tourner l'embout un tour complet dans la direction des aiguilles d'une montre (l'embout doit alors se trouver dans la même direction qu'avant d'être tourné).

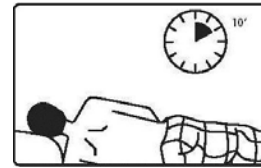
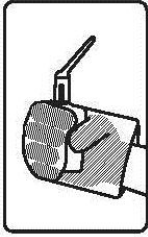


- Lubrifiez la partie supérieure de l'applicateur rectal (et la pointe également) avec de la gelée de pétrole (ou un autre lubrifiant).
- Un sac de plastique est fourni pour des fins hygiéniques et pour vous défaire du lavement après usage. Insérez la main dans le sac et saisissez la bouteille de lavement.

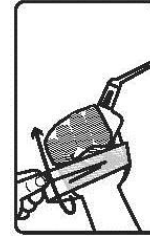




- f. Tenez le contenant tel qu'illustré ci-dessous.



- d. Jetez la bouteille de lavement vide dans son sac et lavez-vous les mains.



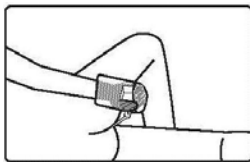
## 2. Administration du lavement

- a. Pour administrer le lavement lubrifié, couchez-vous sur le côté gauche, la jambe gauche rectiligne et la jambe droite pliée vers l'avant pour maintenir l'équilibre. C'est ce qu'on appelle la *position d'administration*.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser à votre médecin ou votre pharmacien.

## 3. Administration du lavement

- a. Insérez délicatement la pointe de l'applicateur dans le rectum. Assurez une pression suffisante et constante avec la main pendant la dispersion des contenus de la bouteille. Les contenus de la bouteille doivent être appliqués en 30 à 40 secondes au plus.



## Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée :

Lorsque vous oubliez de vous administrer votre dose au coucher, prenez le médicament dès que vous constaterez votre oubli SI vous pensez être capable de retenir le lavement. Si ce n'est pas possible, administrez-vous la prochaine dose au coucher le soir suivant.

## 4. Mise au rebut de la bouteille de lavement

- a. Lorsque la bouteille est vide, retirez la pointe en maintenant la pression sur la bouteille.
- b. Tirez le sac de plastique vers le haut pour entourer la bouteille de lavement vide.
- c. Le lavement doit être retenu dans les intestins. Restez détendu dans la *position d'administration* pendant 5 à 10 minutes ou jusqu'à ce que l'envie d'expulser le lavement ait disparu. Essayez de retenir le lavement jusqu'au matin.

## PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tous les médicaments, PENTASA peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne soient pas ressentis par tous. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'inconfort anale, l'irritation au site d'application, le ténesme (sentiment d'avoir une selle) un excès de gaz, la douleur abdominale, les vomissements, les éruptions cutanées, la fatigue, la fièvre, la dorsalgie, les étourdissements, les maux de tête, les démangeaisons (prurit), la diarrhée et la nausée.

Les autres effets secondaires moins courants (observés chez moins de 1 patient sur 100) sont les suivants : étourdissements, somnolence ou fatigue, tremblements ou grands frissons, douleur à l'oreille ou à la gorge,

inflammation de certaines parties du cœur (myocardite et péricardite) pouvant causer un essoufflement et des douleurs thoraciques ou des palpitations (battements de cœur rapides ou irréguliers), changements de la tension artérielle, douleur ou ballonnement au niveau du ventre, perte de cheveux, indigestion, acné, éruption cutanée (« rash »), douleurs articulaires, mal de dos, faiblesse, sensibilité accrue de la peau à la lumière du soleil et à la lumière ultraviolette (photosensibilité), enflure du visage, réduction du fonctionnement des reins, diminution de la circulation biliaire, inflammation du pancréas ou du côlon (associée à de la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et dans le dos, et à des nausées). Rarement, on peut retrouver une réduction du décompte et de la mobilité des spermatozoïdes qui peut être réversible à l'arrêt du traitement).

Les effets secondaires suivants sont associés à l'utilisation d'autres médicaments contenant de la mésalazine. Ils sont : faibles numérations globulaires ; neuropathie (anomalies ou lésions nerveuses provoquant une sensation d'engourdissement et de picotement), inflammation du cœur et de l'enveloppe du cœur, inflammation des poumons, difficultés respiratoires ; calculs biliaires, hépatite (inflammation du foie causant des symptômes apparentés à ceux de la grippe et de la jaunisse), enflure allergique de la langue, des lèvres et de la région péri-oculaire, rougeur de la peau, douleur musculaire, problèmes rénaux (comme de l'inflammation et de la cicatrisation des reins).

Si l'un ou l'autre des effets secondaires persiste ou devient sérieux ou si vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans cette fiche de renseignements, veuillez le dire à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	<p><b>Problèmes sanguins</b> et symptômes comme apparition d'ecchymoses ou de saignements inexplicables (par exemple, des saignements de nez), anémie (faiblesse), fièvre, maux de gorge</p> <p><b>Pancréatite</b> (pancréas enflammé ou enflé) et symptômes comme de la douleur abdominale et de la nausée.</p>		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Syndrome d'intolérance aiguë – parmi les symptômes, on retrouve crampes, douleur abdominale aiguë, selles fréquentes et sanguinolentes (diarrhée), fièvre, maux de tête et éruption cutanée. Ces symptômes pourraient présager d'une affection grave qui se produit rarement, mais qui nécessite l'arrêt immédiat du traitement.			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Réaction allergique – parmi les symptômes, on retrouve : enflure de la bouche et de la gorge, difficulté à respirer et apparition d'une éruption cutanée. Hépatite, et possible-ment insuffisance hépatique (inflammation du foie) – parmi les symptômes, on retrouve jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et symptômes apparentés à ceux de la grippe.		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PENTASA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

PENTASA (mésalazine) en suspension rectale (lavement) doit être conservé à une température ambiante contrôlée, préférablement inférieure à 25 °C, et délivré dans son contenant original.

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

## **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- **En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
  - **par la poste au: Programme Canada Vigilance**

**Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***

## **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Ferring Inc. au : 1-866-384-1314

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.



Dernière révision : 02 mai 2018

® Marque de commerce déposée de Ferring BV

† Marque de commerce déposée de Bayer Inc.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR (SUPPOSITOIRE)

**PENTASA®**

**Suppositoire de mésalazine, 1 g**

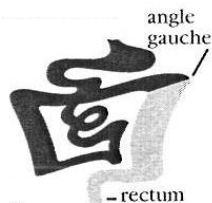
Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PENTASA et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PENTASA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit les suppositoires Pentasa (mésalazine également connu sous les noms acide 5-aminosalicylique, 5-ASA ou mésalamine) pour le traitement de votre proctite ulcéreuse aiguë et pour le traitement d'entretien à long terme afin de maintenir la rémission et de prévenir la récurrence de la maladie active.

La proctite ulcéreuse aiguë est une inflammation de la muqueuse du rectum (le rectum est la partie distale du côlon (les 15 derniers centimètres))



En ce moment, il n'existe pas de traitement curatif pour la proctite ulcéreuse, mais le traitement médical peut permettre de contrôler les saignements, la diarrhée et/ou les crampes. On utilise les médicaments comme Pentasa pour réduire l'inflammation des tissus. Pour y parvenir, le médicament doit couvrir la région malade.

#### Les effets de ce médicament :

On pense que PENTASA bloque la production et l'action de certaines substances (cyclo-oxygénase, prostaglandines et autres) qui jouent un rôle dans la production de l'inflammation. PENTASA agit partout dans le côlon et le rectum pour traiter cette inflammation et en réduire les symptômes, comme la diarrhée et les selles sanguinolentes.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit :

- si vous êtes allergique à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à une partie de son contenant (voir la section Les ingrédients non médicinaux importants sont :)
- si vous êtes allergique à une classe de médicaments appelés salicylates (qui comprennent l'acide acétylsalicylique (c'est-à-dire Aspirin †))
- si vous avez des problèmes hépatiques (du foie) importants
- si vous avez des problèmes rénaux importants
- si vous avez un ulcère gastrique ou intestinal
- si vous avez une obstruction des voies urinaires
- si le patient est un nourrisson de moins de 2 ans

#### L'ingrédient médicamenteux est :

La mésalazine (également connue par les termes mésalamine, 5-ASA ou acide 5-aminosalicylique).

#### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, povidone, talc.

#### Les formes posologiques sont :

Suppositoire contenant 1 g de mésalazine.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser PENTASA, indiquez à votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes atteint d'une sténose du pylore (un rétrécissement de l'extrémité distale de l'estomac qui provoque la rétention des contenus de l'estomac pendant une plus longue période de temps)
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques
- vous avez des ulcères digestifs (peptiques)
- vous avez déjà subi une inflammation du cœur (qui peut être le résultat d'une infection de cet organe)
- vous avez des problèmes pulmonaires chroniques (par ex. asthme, bronchite, etc.)
- vous êtes possiblement enceinte ou si vous allaitez, car la mésalazine traverse le placenta pendant la grossesse et qu'elle est transmise en petites quantités dans le lait maternel. Dans ces circonstances, vous demander l'avis de votre médecin sur la prise de PENTASA.
- vous avez déjà fait une réaction allergique (hypersensibilité) à la sulfasalazine (un ingrédient contenu dans certains autres médicaments servant à traiter la colite ulcéreuse)
- si vous avez subi une quelconque allergie à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à une partie de son contenant

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

L'utilisation simultanée de mésalazine avec des médicaments qui modifient la fonction rénale, notamment certains médicaments anti-inflammatoires et l'azathioprine, peut augmenter le risque de réactions rénales.

Chez les patients qui reçoivent de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, l'utilisation simultanée de mésalazine peut augmenter le risque d'anomalie des composants sanguins.

Indiquez à votre médecin si vous prenez des anticoagulants (par ex. coumadin), du probénécid, du sulfinpyrazone, de la spironolactone, du furosémide, de la rifampicine et du méthotrexate.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Instructions pour l'utilisation par des adultes : un suppositoire au coucher pour une période de temps déterminée par votre médecin.**

ON NE DOIT PAS AVALER LES SUPPOSITOIRES

1. Nous recommandons aux patients de vider leurs intestins, si possible, avant l'administration du suppositoire.
2. Sortez le suppositoire de son blister de papier métallique en le poussant.
3. Vous pouvez lubrifier le suppositoire en utilisant un lubrifiant à base d'eau pour vous aider à l'insérer.
4. En utilisant un protège-doigt de caoutchouc placé sur l'index, insérez le suppositoire dans le rectum, l'une ou l'autre extrémité pouvant être insérée la première.

NOTA : l'insertion du suppositoire peut être effectuée pendant que le patient est en position debout ou couchée, avec une jambe fléchie. Le suppositoire doit être inséré aussi loin que possible dans le rectum.

5. Pour les meilleurs résultats, retenez le suppositoire aussi longtemps que possible.

NOTA : si le suppositoire est expulsé au cours des premières 10 minutes, on peut en insérer un autre.

6. Jetez le protège-doigt de caoutchouc.

### **Surdose :**

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Lorsque vous oubliez de vous administrer votre dose au coucher, prenez le médicament dès que vous constaterez votre oubli SI vous pensez être capable de retenir le suppositoire. Si ce n'est pas possible, administrez-vous la prochaine dose au coucher le soir suivant.

## PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tous les médicaments, PENTASA peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne soient pas ressentis par tous. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'inconfort anale, l'irritation au site d'application, le ténesme (sentiment d'avoir une selle) un excès de gaz, la douleur abdominale, les vomissements, les éruptions cutanées, la fatigue, la fièvre, la dorsalgie, les étourdissements, les maux de tête, les démangeaisons (prurit), la diarrhée et la nausée.

Les autres effets secondaires moins courants (observés chez moins de 1 patient sur 100) sont les suivants : étourdissements, somnolence ou fatigue, tremblements ou grands frissons, douleur à l'oreille ou à la gorge, inflammation de certaines parties du cœur (myocardite et péricardite) pouvant causer un essoufflement et des douleurs thoraciques ou des palpitations (battements de cœur rapides ou irréguliers), changements de la tension artérielle, douleur ou ballonnement au niveau du ventre, perte de cheveux, indigestion, acné, éruption cutanée (« rash »), douleurs articulaires, mal de dos, faiblesse, sensibilité accrue de la peau à la lumière du soleil et à la lumière ultraviolette (photosensibilité), enflure du visage, réduction du fonctionnement des reins, diminution de la circulation biliaire, inflammation du pancréas ou du côlon (associée à de la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et dans le dos, et à des nausées). Rarement, on peut retrouver une réduction du décompte et de la mobilité des spermatozoïdes qui peut être réversible à l'arrêt du traitement).

Les effets secondaires suivants sont associés à l'utilisation d'autres médicaments contenant du mésalazine. Ils sont : faibles numérations globulaires ; neuropathie (anomalies ou lésions nerveuses provoquant une sensation d'engourdissement et de picotement), inflammation du cœur et de l'enveloppe du cœur, inflammation des poumons, difficultés respiratoires ; calculs biliaires, hépatite (inflammation du foie causant des symptômes apparentés à ceux de la grippe et de la jaunisse), enflure allergique de la langue, des lèvres et de la région péri-oculaire, rougeur de la peau, douleur musculaire, problèmes rénaux (comme de l'inflammation et de la cicatrisation des reins).

Si l'un ou l'autre des effets secondaires persiste ou devient sérieux ou si vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans cette fiche de renseignements, veuillez le dire à votre médecin ou votre pharmacien.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquents</b>	<b>Problèmes sanguins</b> et symptômes comme apparition d'ecchymoses ou de saignements inexplicables (par exemple, des saignements de nez), anémie (faiblesse), fièvre, maux de gorge <b>Pancréatite</b> (pancréas enflammé ou enflé) et symptômes comme de la douleur abdominale et de la nausée.		√	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	<b>Syndrome d'intolérance aiguë</b> – parmi les symptômes, on retrouve crampes, douleur abdominale aiguë, selles fréquentes et sanguinolentes (diarrhée), fièvre, maux de tête et éruption cutanée. Ces symptômes pourraient présager d'une affection grave qui se produit rarement, mais qui nécessite l'arrêt immédiat du traitement.			√

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<p><b>Réaction allergique</b> – parmi les symptômes, on retrouve : enflure de la bouche, de la gorge, difficulté à respirer et apparition d’une éruption cutanée.</p> <p><b>Hépatite</b>, et possible-ment insuffisance hépatique (inflammation du foie) – parmi les symptômes, on retrouve jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et symptômes apparentés à ceux de la grippe.</p>		√	

*Cette liste d’effets secondaires n’est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PENTASA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

PENTASA en suppositoires doit être conservé à une température comprise entre 15 et 25 °C et délivré dans son contenant original.

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

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l’utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l’une des 3 façons suivantes :

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance

Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d’effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Ferring Inc. au : 1-866-384-1314.

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.



Dernière révision : 02 mai 2018

® Marque de commerce déposée de Ferring BV  
† Marque de commerce déposée de Bayer Inc.