

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **MEZAVANT**<sup>®\*</sup>

mésalamine

Comprimés à libération retardée et prolongée, dosés à 1,2g

Anti-inflammatoire destiné au traitement  
des maladies intestinales

Shire Pharma Canada ULC  
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800  
Toronto, Ontario M5H 4E3

Date d'approbation initiale :  
13 juillet 2007

Date de révision :  
20 août 2020

\*MEZAVANT est une marque déposée employée sous licence de Nogra Pharma Limited.

Numéro de contrôle : 238836

## 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 .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>21</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	21
ESSAIS CLINIQUES .....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
TOXICOLOGIE .....	32
RÉFÉRENCES .....	33
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>34</b>

## MEZAVANT®

Comprimés de mésalamine à libération retardée et prolongée

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé à libération retardée et prolongée dosé à 1,2g	Aucun. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MEZAVANT (comprimés de mésalamine à libération retardée et prolongée) est indiqué pour:

- L'induction d'une rémission (clinique et endoscopique) chez les patients atteints de colite ulcéreuse évolutive, d'intensité légère ou modérée.
- Le maintien de la rémission clinique et endoscopique (guérison de la muqueuse intestinale) chez les patients atteints de colite ulcéreuse.

#### Gériatrie (≥65 ans):

Les essais cliniques ayant porté sur l'emploi de MEZAVANT ne comprenaient pas assez de participants âgés de 65 ans et plus pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez les patients âgés diffère de celle observée chez les patients plus jeunes, bien que les autres données cliniques rapportées ne fassent état d'aucune différence sur ce plan. Les résultats d'une étude qui visait à dresser le profil pharmacocinétique de MEZAVANT après l'administration d'une dose unique de 4,8g à des sujets âgés en santé et des sujets plus jeunes également en santé indiquent que l'exposition générale à la mésalamine a presque doublé chez les premiers (>65 ans) par comparaison avec les seconds (18-35 ans), et était en corrélation inverse avec la fonction rénale, telle qu'évaluée d'après la clairance estimée de la créatinine. La portée éventuelle de cette observation sur l'emploi sécuritaire de MEZAVANT chez des patients âgés devra être prise en compte dans la pratique clinique (voir les rubriques **Mises en garde et Précautions - Populations particulières, Gériatrie; Mode d'action et Pharmacologie clinique – Pharmacocinétique, Absorption**).

## **Pédiatrie (<18 ans):**

L'innocuité et l'efficacité de la mésalamine n'ont pas été établies chez l'enfant.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux salicylates (notamment la mésalamine) ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant. Voir la rubrique **Formes posologiques, Composition et Conditionnement** pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG  $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) et [ou] d'insuffisance hépatique grave (voir la rubrique **Mises en garde et Précautions - Rénal et Hépatique/biliaire/pancréatique**).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Il ne faut pas administrer de produits contenant de la mésalamine aux patients atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux, à moins que les bienfaits du traitement ne l'emportent sur les risques. Le cas échéant, il faut faire preuve d'extrême prudence et assurer le suivi qui s'impose.

Il ne faut pas administrer de produits contenant de la mésalamine aux patients présentant une obstruction des voies urinaires, à moins que les bienfaits du traitement ne l'emportent sur les risques. Le cas échéant, il faut faire preuve d'extrême prudence et une étroite surveillance des fonctions rénale et urinaire s'impose.

Certains patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité à la sulfasalazine pourraient avoir une réaction semblable avec les comprimés MEZAVANT, ou d'autres produits renfermant de la mésalamine ou des promédicaments de la mésalamine. La prudence est donc de rigueur lors du traitement de patients allergiques à la sulfasalazine, vu le risque d'hypersensibilité croisée entre la sulfasalazine et la mésalamine.

L'emploi de la mésalamine a été associé à l'apparition d'un syndrome d'intolérance aiguë pouvant être difficilement différentiable d'une intensification de la maladie inflammatoire de l'intestin. Bien que l'on n'ait pu déterminer de façon exacte la fréquence de survenue de ce phénomène, sa présence a été constatée chez 3% des patients traités par la mésalamine ou la sulfasalazine lors d'essais cliniques contrôlés. Les symptômes comprennent des crampes, des douleurs abdominales aiguës, une diarrhée sanguinolente, et parfois de la fièvre, des céphalées et des éruptions cutanées. La présomption d'un tel syndrome commande l'arrêt immédiat du traitement.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, les produits à base de mésalamine ne doivent être administrés que si les bienfaits l'emportent sur les risques. L'emploi

en pareil contexte incite à la prudence, et il est recommandé de faire subir une évaluation de la fonction rénale à tous les patients avant d'amorcer le traitement, puis de façon périodique par la suite (voir la rubrique **Rénal**).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, les produits à base de mésalamine ne doivent être administrés que si les bienfaits l'emportent sur les risques. La prudence est de mise (voir la rubrique **Hépatique/biliaire/pancréatique**).

On doit informer les patients d'avaler les comprimés MEZAVANT entiers, en prenant soin de ne pas briser leur couche extérieure. Cet enrobage a été conçu pour demeurer intact jusqu'à l'atteinte d'un pH minimal de 7, normalement dans l'iléon terminal, afin de protéger l'ingrédient actif (la mésalamine) et d'assurer sa libération tout le long du côlon.

L'administration d'une dose unique de 4,8g de MEZAVANT à des volontaires sains avec un repas riche en matières grasses a augmenté l'exposition générale à la mésalamine, par rapport à l'administration de cette dose à des sujets à jeun (voir la rubrique **Posologie et Administration; Interactions médicamenteuses - Interactions médicament-aliment**).

### **Cardiovasculaire**

Des réactions d'hypersensibilité cardiaque (myocardite et péricardite) provoquées par la mésalamine ont été signalées rarement avec MEZAVANT et d'autres médicaments renfermant cette molécule. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit MEZAVANT à des patients prédisposés à de telles affections.

### **Gastro-intestinal**

Une obstruction organique ou fonctionnelle des voies digestives supérieures peut retarder le début de l'effet du médicament.

Il ne faut pas administrer de produits contenant de la mésalamine aux patients atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux, à moins que les bienfaits du traitement ne l'emportent sur les risques. Le cas échéant, il faut faire preuve d'une extrême prudence et assurer le suivi qui s'impose.

Syndrome d'intolérance aiguë: voir la rubrique **Généralités** ci-dessus.

### **Hématologique**

De rares cas de dyscrasies sanguines graves (y compris de myélosuppression) ont été signalés au terme d'un traitement par la mésalamine. Le risque s'accroît davantage lors de l'administration concomitante de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine (voir la rubrique **Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament**). La survenue inexplicée de saignements, d'ecchymoses, de purpura, d'anémie, de fièvre ou d'un mal de gorge commande une investigation hématologique. Si l'on soupçonne une dyscrasie, il faut mettre fin au traitement avec la mésalamine.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des cas d'insuffisance hépatique et d'élévation des taux des enzymes hépatiques ont été rapportés chez des patients déjà aux prises avec une atteinte du foie, lors d'un traitement par la mésalamine. La mésalamine est donc contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave (voir la rubrique **Contre-indications**). L'administration de mésalamine en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée ne doit se faire que si les bienfaits attendus l'emportent clairement sur les risques, et avec prudence. L'évaluation et la surveillance adéquates de la fonction hépatique sont de mise.

### **Photosensibilité**

Des patients atteints d'affections cutanées telles qu'une dermatite ou un eczéma atopique ont signalé que les réactions de photosensibilité étaient plus marquées lors du traitement par la mésalamine.

### **Rénal**

Des cas d'insuffisance rénale, y compris des modifications négligeables de la néphropathie, des néphrites interstitielles aiguës ou chroniques et d'insuffisance rénale, ont été associés à l'emploi de produits renfermant de la mésalamine et de promédicaments de la mésalamine.

Des cas de néphrolithiase ont été rapportés après l'emploi de la mésalazine, y compris des calculs rénaux dont la teneur en mésalazine était de 100 %. S'assurer que l'apport en liquide est adéquat pendant le traitement.

La mésalamine est contre-indiquée en présence d'insuffisance rénale grave (voir la rubrique **Contre-indications**). Chez les patients qui présentent une atteinte rénale légère ou modérée, on doit faire preuve de circonspection et ne prescrire de produits renfermant de la mésalamine que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. On recommande également de faire subir une évaluation de la fonction rénale à tous les patients avant d'amorcer le traitement, et de façon périodique par la suite.

### **Respiratoire**

Les patients atteints d'une affection pulmonaire chronique, en particulier les asthmatiques, risquent d'avoir une réaction d'hypersensibilité aux produits renfermant de la mésalamine. Ils doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Aucune étude adéquate et rigoureuse sur la mésalamine n'a été menée chez la femme enceinte. Il est établi que la mésalamine traverse la barrière placentaire. On a signalé des cas de travail prématuré, des anomalies congénitales et d'autres manifestations indésirables liées à la grossesse (y compris des manifestations graves comme l'ectrodactylie, l'oligohydramnios, le syndrome néphrotique congénital et la tachycardie fœtale) chez des bébés nés de mères ayant pris de la mésalamine durant la grossesse. Une anasarque fœto-placentaire et une anémie ont été signalées

chez un seul et même nourrisson. MEZAVANT ne doit pas être administré durant la grossesse, à moins que ses bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

### **Femmes qui allaitent :**

On retrouve de faibles concentrations de mésalamine et des concentrations plus élevées de son métabolite N-acétyl dans le lait maternel. L'expérience sur l'emploi de la mésalamine pendant l'allaitement est restreinte. On a signalé des cas de diarrhée chez des bébés allaités dont la mère avait été exposée à la mésalamine, y compris un cas grave.

Lorsque MEZAVANT est administré à des femmes qui allaitent, il convient de surveiller la consistance des selles des nourrissons, étant donné que des réactions d'hypersensibilité se manifestant par une diarrhée ont été signalées. Si une diarrhée se manifeste chez un nourrisson, il faut envisager de mettre fin à l'allaitement. Il importe d'administrer MEZAVANT avec prudence chez la femme qui allaite, et seulement lorsque les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

### **Pédiatrie (<18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de MEZAVANT n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 18 ans.

### **Gériatrie (≥65 ans) :**

Les essais cliniques ayant porté sur l'emploi de MEZAVANT ne comprenaient pas assez de participants âgés de 65 ans et plus pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce groupe de patients diffère de celle observée chez les patients plus jeunes, bien que les autres données cliniques rapportées ne fassent état d'aucune différence sur ce plan. Les résultats d'une étude qui visait à dresser le profil pharmacocinétique de MEZAVANT par suite de l'administration d'une dose unique de 4,8g à des sujets âgés en santé et des sujets plus jeunes également en bonne santé indiquent que l'exposition générale à la mésalamine a presque doublé chez les premiers (>65 ans) par comparaison avec les seconds (18-35 ans) (voir la rubrique **Mode d'action et Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique - Absorption**). L'exposition générale était par ailleurs en corrélation inverse avec la fonction rénale, telle qu'évaluée d'après la clairance estimée de la créatinine. La portée éventuelle de cette observation sur l'emploi sécuritaire de MEZAVANT chez des patients âgés devra être prise en compte dans la pratique clinique. De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de la présence d'affections ou de traitements concomitants.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'emploi des comprimés MEZAVANT a été évalué auprès de 1368 patients atteints de colite ulcéreuse au cours d'essais cliniques contrôlés et menés en mode ouvert.

Selon l'analyse des données groupées sur l'innocuité recueillies chez les patients atteints de colite ulcéreuse ayant participé aux études cliniques, la majorité des sujets n'ont pas présenté

d'effet indésirable associé à MEZAVANT. Parmi les effets indésirables observés, la plus grande partie était d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables du médicament le plus fréquemment signalés dans cette analyse des données groupées étaient la colite, les céphalées, la douleur abdominale, des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, la diarrhée et les nausées.

### **Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

### **Induction de la rémission, y compris la rémission clinique et la guérison de la muqueuse intestinale**

Lors de 2 essais contrôlés par un placebo de 8 semaines, auxquels ont participé 621 patients atteints de colite ulcéreuse (population évaluable sur le plan de l'innocuité), 356 patients ont reçu des comprimés MEZAVANT à raison de 2,4g ou de 4,8g par jour. Plus d'effets indésirables sont survenus dans le groupe placebo (119) que dans chacun des groupes de traitement par MEZAVANT (109 avec la dose de 2,4g et 92 avec celle de 4,8g). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec MEZAVANT étaient les céphalées (4,5%) et les flatulences (3,4%). Une plus faible proportion des patients qui recevaient MEZAVANT ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à ce qu'on a observé avec le placebo (2,2% vs 7,3%). L'effet indésirable le plus souvent associé à l'abandon du traitement avec MEZAVANT a été l'exacerbation de la colite ulcéreuse (0,8%).

Dans la majorité des cas, les effets indésirables survenus lors des essais contrôlés à double insu étaient d'intensité légère ou modérée. Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables graves a été plus élevé dans le groupe placebo (6,1% dans le groupe placebo vs 1,1% chez les patients traités par MEZAVANT à raison de 2,4 g/jour et 2,2% chez ceux recevant la dose de 4,8g/jour). Les effets indésirables graves le plus souvent rapportés étaient d'ordre gastro-intestinal et il s'agissait principalement de symptômes liés à la colite ulcéreuse. Moins de 1% des patients ont souffert d'une pancréatite au cours des essais cliniques, et le traitement avec MEZAVANT a été interrompu chez ces patients.

Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables s'est révélé comparable dans les différents groupes de traitement. Le [Tableau 1](#) ci-dessous présente les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1% des patients ayant reçu MEZAVANT ou un placebo lors de 2 essais contrôlés de phase III, réalisés à double insu, d'une durée de 8 semaines.



<b>Tableau 1 Effets indésirables liés au traitement par MEZAVANT survenus chez au moins 1% des patients, à une fréquence plus élevée que celle associée au placebo, lors de 2 essais contrôlés de phase III</b>			
<b>Effet<sup>b</sup></b>	<b>MEZAVANT<sup>a</sup> 2,4g/jour n=177 (%)</b>	<b>MEZAVANT<sup>a</sup> 4,8g/jour n=179 (%)</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> n=179 (%)</b>
<b>Appareil digestif</b>			
Flatulences	3%	2%	2%
<b>Épreuves de laboratoire</b>			
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	1%	1%	0%
<b>Système nerveux</b>			
Céphalées	3%	2%	0%
<b>Peau et annexes cutanées</b>			
Prurit	1%	1%	0%
Alopécie	0%	1%	0%
<sup>a</sup> Données reposant sur le nombre de patients ayant reçu au moins 1 dose du produit dans chacun des groupes de traitement.			
<sup>b</sup> Les effets indésirables liés au traitement dont la fréquence observée avec le placebo était égale ou supérieure à celle observée avec MEZAVANT comprenaient les douleurs abdominales, la perte pondérale (placebo seulement), les étourdissements, la dyspepsie, les nausées et la colite ulcéreuse.			

Les effets indésirables liés au traitement suivants, énumérés selon l'appareil, le système ou l'organe touché, ont été signalés de manière peu fréquente, soit chez moins de 1% des patients atteints de colite ulcéreuse ayant reçu MEZAVANT au cours d'essais contrôlés.

**Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (<1%)**

**Système cardiaque:** tachycardie

**Oreille et labyrinthe:** otalgie

**Appareil digestif:** distension abdominale, diarrhée, pancréatite, polypes rectaux, vomissements

**Organisme entier – troubles généraux et touchant le point d'administration:** asthénie, œdème du visage, fatigue, pyrexie

**Épreuves de laboratoire:** élévation du taux de bilirubine totale, thrombocytopénie

**Appareil locomoteur et tissu conjonctif:** arthralgie, dorsalgie

**Système nerveux:** somnolence, tremblements

**Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux:** douleur pharyngolaryngée

**Peau et annexes cutanées:** acné, éruptions cutanées, urticaire

**Système vasculaire:** hypertension, hypotension.

## Analyse des données groupées sur l'innocuité

L'analyse des données groupées sur l'innocuité recueillies chez les patients atteints de colite ulcéreuse ayant participé aux études cliniques (à court et à long terme, n=1368) a révélé que la majorité des sujets n'ont pas présenté d'effet indésirable associé à MEZAVANT, survenu durant le traitement. Parmi les effets indésirables observés, la plus grande partie était d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés dans cette analyse des données groupées étaient la colite, les céphalées, la douleur abdominale, les résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, la diarrhée et les nausées. Les effets indésirables du médicament observés durant les essais cliniques (analyse des données groupées sur l'innocuité) sont énumérés au [Tableau 2](#).

<b>Tableau 2 Effets indésirables associés à MEZAVANT signalés dans l'analyse des données groupées sur l'innocuité</b>		
<b>Classification selon le système, l'appareil ou l'organe</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>	<b>Effet indésirable du médicament</b>
Sang et système lymphatique	Peu courant ( $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ )	Thrombocytopénie
Système cardiaque	Peu courant ( $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ )	Tachycardie
Oreille et labyrinthe	Peu courant ( $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ )	Otalgie
Appareil digestif	Courant ( $\geq 1\%$ et $< 10\%$ )	Distension abdominale, douleur abdominale, colite, diarrhée, dyspepsie, flatulences, nausées, vomissements
	Peu courant ( $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ )	Pancréatite, polypes rectaux
Troubles généraux et touchant le point d'administration	Courant ( $\geq 1\%$ et $< 10\%$ )	Asthénie, fatigue, pyrexie
Fonction hépatique/biliaire	Courant ( $\geq 1\%$ et $< 10\%$ )	Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (p. ex., ALAT, ASAT, bilirubine)
Troubles du système immunitaire	Courant ( $\geq 1\%$ et $< 10\%$ )	Hypersensibilité (p. ex., éruptions cutanées, prurit, urticaire et œdème du visage)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	Courant ( $\geq 1\%$ et $< 10\%$ )	Arthralgie, dorsalgie
Système nerveux	Courant ( $\geq 1\%$ et $< 10\%$ )	Céphalées
	Peu courant ( $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ )	Étourdissements, somnolence, tremblements
Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux	Peu courant ( $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ )	Douleur pharyngolaryngée
Peau et tissu sous-cutané	Peu courant ( $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ )	Acné, alopecie
Système vasculaire	Courant ( $\geq 1\%$ et $< 10\%$ )	Hypertension
	Peu courant ( $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ )	Hypotension

## **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

**Effets indésirables de MEZAVANT déterminés à la suite de la surveillance après la commercialisation:**

**Sang et système lymphatique:** agranulocytose, leucopénie, neutropénie

**Système cardiaque:** myocardite, péricardite

**Organisme entier – troubles généraux et touchant le point d’administration:** douleurs thoraciques et malaise

**Fonction hépatique/biliaire:** hépatite

**Système immunitaire:** œdème de Quincke, réaction anaphylactique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), syndrome de Stevens-Johnson

**Appareil locomoteur et tissu conjonctif:** myalgie, syndrome apparenté au lupus

**Troubles du système nerveux:** augmentation de la pression intracrânienne (voir ci-dessous)

**Fonction rénale et appareil urinaire:** néphrite interstitielle, diabète insipide néphrogénique, néphrolithiase, insuffisance rénale

**Grossesse et évolution du fœtus :** travail prématuré, ectrodactylie, anémie fœtale, anasarque fœto-placentaire, oligohydramnios, syndrome néphrotique congénital et tachycardie fœtale

**Appareil reproducteur et troubles mammaires:** oligospermie (réversible)

**Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux:** alvéolite allergique, exacerbation de l’asthme chez les patients allergiques, pneumonie à éosinophiles, pneumonie interstitielle aiguë, pneumopathie interstitielle

**Peau et tissus sous-cutanés:** photosensibilité

### **Description de certains effets indésirables**

*Augmentation de la pression intracrânienne:*

Des cas d’augmentation de la pression intracrânienne accompagnée d’œdème papillaire (syndrome d’hypertension intracrânienne bénigne) ont été signalés lors de l’emploi de la mésalamine. Si elle n’est pas décelée, cette affection peut entraîner une constriction du champ visuel et une cécité permanente. On doit interrompre l’administration de mésalamine chez les patients affichant des signes et/ou des symptômes d’augmentation de la pression intracrânienne (céphalée qui prend naissance derrière les yeux et s’aggrave avec le mouvement, vision brouillée, affaiblie ou double, éclairs lumineux, difficulté à voir de côté, perte de vision brève ou permanente).

*Diabète insipide néphrogénique:*

Des cas de diabète insipide néphrogénique ont été signalés durant l’emploi de la mésalamine. Les principaux symptômes du diabète insipide néphrogénique sont la polyurie (production/excrétion excessives d’urine), la nycturie (polyurie nocturne) et la polydipsie (soif excessive). Parmi les autres symptômes, citons la fatigue, une perte d’appétit et une perte de poids.

## **Effets indésirables additionnels observés lors de l'emploi d'autres médicaments renfermant de la mésalamine**

**Sang et système lymphatique:** anémie aplastique, pancytopénie

**Fonction hépatique/biliaire:** cholélithiase, hépatotoxicité

**Système nerveux:** neuropathie

**Fonction rénale et appareil urinaire:** syndrome néphrotique

**Seins et appareil reproducteur:** oligospermie

**Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux:** bronchospasme.

## **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Les études pivots n'ont fait état d'aucune variation notable des paramètres hématologiques et biochimiques moyens par rapport aux valeurs de départ.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Des études portant sur les interactions médicament-médicament ont été menées chez des adultes en bonne santé afin d'évaluer les éventuels effets de MEZAVANT sur les paramètres pharmacocinétiques et l'innocuité de quatre antibiotiques d'usage courant. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre MEZAVANT et l'amoxicilline, la ciprofloxacine à libération prolongée, le métronidazole et le sulfaméthoxazole. On a toutefois signalé les interactions suivantes avec des produits contenant de la mésalamine :

- l'emploi concomitant de la mésalamine et d'agents reconnus pour leurs propriétés néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'azathioprine, peut accroître le risque d'effets défavorables sur la fonction rénale;
- chez les patients qui prennent de l'azathioprine, de la 6-mercaptopurine et/ou tout autre médicament myélotoxique, la prise simultanée de mésalamine peut accroître le risque d'anomalies du sang (en particulier de leucopénie) et d'insuffisance médullaire, ainsi que de complications liées à celles-ci.

### **Interactions médicament-aliment**

L'administration d'une dose unique de 4,8g de MEZAVANT à des volontaires sains avec un repas riche en matières grasses\* a contribué à retarder l'absorption du médicament; les concentrations plasmatiques de mésalamine ont atteint un seuil décelable 4 heures après l'administration de la dose. Toutefois, la prise d'un repas riche en matières grasses augmente l'exposition générale à la mésalamine ( $C_{max}$  moyenne:  $\uparrow$  91%; ASC moyenne:  $\uparrow$  16%), par comparaison à l'administration du médicament à des sujets à jeun; il faut tenir compte de cette

---

\* Le repas à teneur élevée en matières grasses, ou l'équivalent, consistait en 2 œufs frits dans le beurre, 2 tranches de bacon, 2 rôties avec beurre, 4 onces (113g) de pommes de terre rissolées et 8 onces (237mL) de lait entier.

observation lorsqu'on prescrit MEZAVANT à des patients susceptibles de prendre des repas à forte teneur en gras. Cependant, MEZAVANT a été administré avec des aliments, dans le cadre d'une diète non restrictive, lors des études pivots de phase III.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

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

Plusieurs rapports d'éventuelle interférence avec les mesures, par chromatographie liquide, des concentrations urinaires de normétanéphrine causant un résultat faussement positif ont été observés chez des patients exposés à la sulfasalazine ou à son métabolite, la mésalamine/mésalazine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

MEZAVANT doit être administré 1 fois par jour, par voie orale, avec des aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers, avec du liquide. Il ne faut pas croquer ni écraser les comprimés.

La dose recommandée pour l'induction d'une rémission chez les patients atteints de colite ulcéreuse d'intensité légère ou modérée est de 2 à 4 comprimés dosés à 1,2g, à prendre 1 fois par jour, pour une dose quotidienne totale de 2,4 à 4,8g. Aucune différence n'a été observée quant au taux de rémission obtenu avec l'une ou l'autre des 2 doses, mais une tendance à l'amélioration du score sigmoïdoscopique et de l'amélioration clinique (réduction de l'indice d'activité de la colite ulcéreuse [UC-DAI] de  $\geq 3$  points par rapport au début de l'essai) a été observée chez les patients qui recevaient la dose quotidienne de 4,8g comparativement à ceux qui recevaient la dose de 2,4g (voir la rubrique **Essais cliniques**). Les études réalisées n'étaient pas dotées de la puissance nécessaire pour comparer les différents schémas posologiques de MEZAVANT (2,4g et 4,8g par jour). Par contre, on a démontré que la dose quotidienne totale de 2,4g offrait une efficacité comparable, qu'elle soit administrée en 1 seule prise (schéma unquotidien) ou fractionnée en 2 prises (schéma biquotidien).

La dose recommandée pour le maintien de la rémission clinique et endoscopique (guérison de la muqueuse intestinale) est de 2 comprimés dosés à 1,2g, à prendre 1 fois par jour, pour une dose quotidienne totale de 2,4g.

L'administration d'une dose unique de 4,8g de MEZAVANT à des volontaires sains avec un repas riche en matières grasses a augmenté l'exposition générale à la mésalamine, par rapport à l'administration de cette dose à des sujets à jeun; il faut tenir compte de cette observation lorsqu'on prescrit MEZAVANT à des patients susceptibles de prendre des repas à forte teneur en gras. Cependant, MEZAVANT a été administré avec des aliments, dans le cadre d'une diète non restrictive, lors des études pivots de phase III (voir les rubriques **Interactions médicamenteuses**

**- Interactions médicament-aliment et Mode d'action et Pharmacologie clinique – Pharmacocinétique, Absorption).**

**Pédiatrie:**

L'innocuité et l'efficacité de la mésalamine n'ont pas été établies chez l'enfant. Comme les comprimés doivent être avalés entiers, on doit tenir compte de la capacité du patient à prendre le comprimé intact.

**Gériatrie:**

De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de la présence d'affections ou de traitements concomitants.

**Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit omettre la dose oubliée et prendre son médicament comme d'habitude, le jour suivant.

**SURDOSAGE**

MEZAVANT est un aminosalicylate. En cas de surdosage, les symptômes de toxicité aux salicylates peuvent comprendre de la confusion, de la diarrhée, de la somnolence, des céphalées, de l'hyperventilation, de la sudation, des acouphènes, des vertiges et des vomissements. Une intoxication sévère est susceptible d'entraîner une perturbation de l'équilibre des électrolytes et du pH sanguin, une hyperthermie et une déshydratation.

L'administration d'un traitement classique des intoxications par les salicylates peut s'avérer bénéfique en cas de surdosage aigu par la mésalamine. Rééquilibrer le bilan hydro-électrolytique au moyen d'un traitement approprié par voie intraveineuse et assurer le maintien d'une fonction rénale adéquate chez le patient.

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

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le comprimé MEZAVANT renferme un noyau de mésalamine (acide 5-aminosalicylique) dosé à 1,2 g présenté dans un système multi-matrice (technologie MMX®\*). Le comprimé est enrobé d'un film gastrorésistant constitué de copolymères associant de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle (1:1) et de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle (1:2), conçu pour retarder la libération initiale de mésalamine jusqu'à ce que le pH atteigne à peu près 7 ou plus, normalement dans l'iléum terminal. Une libération constante et soutenue a été

---

\* MMX est une marque déposée employée sous licence de Cosmo Technologies, Ltd.

observée à un pH allant de 6,8 à 7,2. La technologie MMX fait appel à une matrice d'excipients lipophiles et hydrophiles qui, avec le film gastrorésistant, facilitent la libération retardée et prolongée de concentrations efficaces de mésalamine dans tout le côlon, tout en limitant l'absorption générale.

### **Mode d'action**

Le mode d'action de la mésalamine n'est pas entièrement élucidé, mais la molécule semble exercer un effet anti-inflammatoire topique sur les cellules épithéliales du côlon.

La production par la muqueuse des métabolites de l'acide arachidonique, synthétisés par la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase, est accrue chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Il se peut en outre que la mésalamine ait pour effet de réduire l'inflammation en bloquant la cyclo-oxygénase et en freinant la production des prostaglandines dans le côlon.

La mésalamine contribuerait à inhiber l'activation du facteur nucléaire kappa B (NFκB) et, conséquemment, la production d'importantes cytokines pro-inflammatoires. On a récemment avancé l'hypothèse selon laquelle l'altération des récepteurs nucléaires PPAR-γ (forme γ des récepteurs activés de la prolifération des peroxisomes) pourrait être en cause dans la colite ulcéreuse. On a démontré l'efficacité des agonistes des récepteurs PPAR-γ dans le traitement de la colite ulcéreuse, et un nombre croissant de données probantes indiquent que les récepteurs PPAR-γ pourraient intervenir dans le mode d'action de la mésalamine.

### **Pharmacodynamie**

Les effets pharmacodynamiques de la mésalamine s'exercent localement au niveau de la muqueuse rectocolique, où s'effectue la libération du principe actif de MEZAVANT dans la lumière intestinale. Certaines données semblent indiquer qu'il existe une corrélation inverse entre, d'une part, la gravité de l'inflammation de la muqueuse colique chez les patients souffrant de colite ulcéreuse traités par la mésalamine et, d'autre part, la concentration de mésalamine dans la muqueuse. Toutefois, les concentrations plasmatiques représentatives de la mésalamine absorbée par voie systémique ne contribueraient pas de manière importante à l'efficacité du médicament.

### **Pharmacocinétique**

Les données pharmacocinétiques présentées dans cette section reposent sur les résultats d'études de phase I ayant porté sur MEZAVANT ainsi que d'autres préparations contenant de la mésalamine.

Chaque comprimé MEZAVANT renferme un noyau de mésalamine dosé à 1,2 g formulé dans un système multi-matrice. Ce système comporte un enrobage externe, constitué de copolymères associant de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle (1:1) et de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle (1:2), conçu pour se dissoudre à un pH minimal de 7, ce qui permet de prolonger la libération de concentrations efficaces de mésalamine dans tout le côlon et de limiter l'absorption générale du médicament.

**Absorption:**

L'absorption totale de la mésalamine contenue dans les comprimés MEZAVANT (2,4g ou 4,8g) a été d'environ 21-22% de la dose administrée à des volontaires en bonne santé, à raison d'une fois par jour, pendant 14 jours. De façon générale, l'équilibre plasmatique a été atteint dans les 2 jours suivant la prise du médicament.

Des études de gamma-scintigraphie ont montré qu'à la suite de l'administration d'une dose unique de 1,2g de MEZAVANT (1 comprimé) à des volontaires en bonne santé à jeun, le médicament passait rapidement dans les voies digestives supérieures sous forme intacte. L'analyse des images scintigraphiques a permis d'observer le tracé du médicament radiomarqué tout le long du côlon et du rectum, témoignant de la distribution de la mésalamine dans l'intégralité du site d'action ciblé. La désagrégation complète du comprimé MEZAVANT et la libération complète de la mésalamine sont survenues au bout de 17,4 heures environ. La libération de la mésalamine dans le côlon s'amorce 6 heures après l'administration de la dose et se poursuit pendant plus de 24 heures. Après l'administration d'une dose unique de 4,8g de MEZAVANT, la mésalamine est demeurée décelable dans le plasma pendant une période pouvant atteindre 72 heures.

Lors d'une étude de pharmacocinétique à doses uniques et multiples comportant l'administration unique quotidienne de 2,4g ou de 4,8g de MEZAVANT à 56 volontaires en bonne santé (28 sujets dans chacun des groupes posologiques) au cours de repas standard, les concentrations plasmatiques de mésalamine ont atteint un seuil décelable 4 heures après l'administration d'une dose unique. Les concentrations maximales sont survenues dans les 8 heures suivant l'administration. L'accumulation du médicament était de 1,7 à 2,4 fois et n'était pas liée à la dose. Ce degré d'accumulation n'était que légèrement plus marqué (entre 1,1 et 1,4 fois) que les valeurs prévisibles pour une dose unique.

Après l'administration d'une dose unique de MEZAVANT, le degré d'exposition générale totale au 5-AAS semblait augmenter de manière un peu plus que proportionnelle à la dose, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) ayant augmenté d'environ 2,5 fois après qu'on a doublé la dose du médicament, la faisant passer de 2,4g à 4,8g. Aucune augmentation de l'exposition générale plus que proportionnelle à la dose à l'état d'équilibre n'a toutefois été mise en évidence.

Lors d'une étude comportant l'administration de doses uniques de MEZAVANT (1,2g, 2,4g et 4,8g) à des volontaires en bonne santé à jeun, les concentrations plasmatiques de mésalamine ont atteint un seuil décelable 2 heures après l'administration de la dose, et les concentrations maximales ont été obtenues dans un délai de 9 à 12 heures en moyenne pour ce qui est des doses étudiées. Les paramètres pharmacocinétiques varient grandement entre les sujets (voir le [Tableau 3](#)). L'exposition générale à la mésalamine sur le plan de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) a augmenté de manière un peu plus que proportionnelle à la dose entre les doses de 1,2g et de 4,8g de MEZAVANT. Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) de mésalamine ont augmenté approximativement de manière proportionnelle à la dose entre les doses de 1,2g et de 2,4g et de manière sous-proportionnelle à la dose, entre les doses de 2,4g et de 4,8g. Les valeurs normalisées en fonction de la dose de 4,8g représentant en moyenne 74% de celles de la dose de 2,4g, d'après les moyennes géométriques.



Paramètres <sup>1</sup> de la mésalamine	MEZAVANT 1,2g n=47	MEZAVANT 2,4g n=48	MEZAVANT 4,8g n=48
ASC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	9039 <sup>+</sup> (5054)	20 538 (12 980)	41 434 (26 640)
ASC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	9578 <sup>*</sup> (5214)	21 084 (13 185)	44 775 <sup>#</sup> (30 302)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	857 (638)	1595 (1484)	2154 (1140)
t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	9,0 <sup>**</sup> (4,0-32,1)	12,0 (4,0-34,1)	12,0 (4,0-34,0)
t <sub>lag</sub> <sup>*</sup> (h)	2,0 <sup>**</sup> (0-8,0)	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (1,0-4,0)
t <sub>1/2</sub> (h) (demi-vie terminale)	8,56 <sup>*</sup> (6,38)	7,05 <sup>§</sup> (5,54)	7,25 <sup>#</sup> (8,32)

<sup>1</sup> La moyenne arithmétique des paramètres figure dans le tableau à l'exception de celle du T<sub>max</sub> et du T<sub>lag</sub>

\* Médiane (minimum, maximum); <sup>+</sup>n=43, <sup>\*</sup>n=27, <sup>§</sup>n=33, <sup>#</sup>n=36, <sup>\*\*</sup>n=46

L'administration d'une dose unique de 4,8g de MEZAVANT avec un repas riche en matières grasses a contribué à retarder l'absorption du médicament; les concentrations plasmatiques de mésalamine ont atteint un seuil décelable 4 heures après l'administration de la dose. Toutefois, la prise d'un repas riche en matières grasses a augmenté l'exposition générale à la mésalamine (C<sub>max</sub> moyenne: ↑ 91%; ASC moyenne: ↑ 16%), par comparaison à l'administration du médicament à des sujets à jeun.

Dans une étude de pharmacocinétique à dose unique, MEZAVANT dosé à 4,8g a été administré à 71 volontaires en santé à jeun (hommes et femmes), dont 28 étaient âgés de 18 à 35 ans, 28 âgés de 65 à 75 ans et 15 âgés de plus de 75 ans. L'âge avancé a entraîné une augmentation de l'exposition générale à la mésalamine et à son métabolite, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique, (qui a presque doublé d'après l'ASC<sub>0-t</sub>, l'ASC<sub>0-∞</sub> et la C<sub>max</sub>), sauf que le pourcentage d'absorption de la mésalamine est demeuré inchangé (voir le [Tableau 4](#)). L'âge avancé a en outre ralenti la vitesse d'élimination apparente de la mésalamine, bien que la variabilité inter-individu était élevée. L'exposition systémique chez les individus était en corrélation inverse avec la fonction rénale, telle qu'évaluée d'après la clairance estimée de la créatinine.

Paramètre du 5-AAS	Sujets plus jeunes (18-35 ans) n=28	Sujets âgés (65-75 ans) n=28	Sujets âgés (>75 ans) n=15
ASC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	51 570 (23 870)	73 001 (42 608)	65 820 (25 283)
ASC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	58 057 <sup>b</sup> (22 429)	89 612 <sup>c</sup> (40 596)	63 067 <sup>d</sup> (22 531)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2243 (1410)	4999 (4381)	4832 (4383)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	22,0 (5,98 – 48,0)	12,5 (4,00 – 36,0)	16,0 (4,00 – 26,0)
t <sub>lag</sub> <sup>a</sup> (h)	2,00 (1,00 – 6,00)	2,00 (1,00 – 4,00)	2,00 (2,00 – 4,00)
t <sub>1/2</sub> (h), demi-vie terminale	5,68 <sup>b</sup> (2,83)	9,68 <sup>c</sup> (7,47)	8,67 <sup>d</sup> (5,84)
Clairance rénale (L/h)	2,05 (1,33)	2,04 (1,16)	2,13 (1,20)

Moyenne arithmétique (écart-type); n = nombre de sujets

<sup>a</sup> Médiane (min. – max.), <sup>b</sup>n=15, <sup>c</sup>n=6, <sup>d</sup>n=13

**Distribution:**

Le profil de distribution de la mésalamine serait identique après l'administration de MEZAVANT ou d'autres produits renfermant cette molécule. La mésalamine présente un volume de distribution relativement faible d'environ 18L, ce qui confirme le pouvoir de pénétration extravasculaire négligeable du médicament disponible dans l'organisme et est compatible avec l'absence d'effets pharmacologiques secondaires significatifs. La mésalamine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 43% en présence de concentrations plasmatiques in vitro de 2,5mcg/mL.

**Biotransformation:**

Le seul métabolite important de la mésalamine (acide 5-aminosalicylique) est l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique, lequel est considéré inactif sur le plan pharmacologique. Sa formation résulte de l'activité de la N-acétyltransférase (NAT) dans le foie et dans le cytosol des cellules de la muqueuse intestinale, cette activité étant principalement attribuable à la NAT-1. Bien que cette enzyme soit soumise à un polymorphisme génétique, on a démontré que les génotypes de la NAT-1 ne permettent pas de prédire l'efficacité ni la toxicité de la mésalamine.

**Excrétion:**

La mésalamine est principalement éliminée par voie rénale sous la forme de son principal métabolite, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique (acétylation). On note cependant une excrétion urinaire limitée de la molécule mère. De la proportion approximative de 21-22% de la dose de médicament absorbée, moins de 8% sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée à l'état d'équilibre, tandis que ce taux s'élève à plus de 13% pour l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique. Après l'administration de MEZAVANT à 2,4g et à 4,8g, la demi-vie apparente de la mésalamine et de ses principaux métabolites s'est établie en moyenne entre 7 et 9 heures et entre 8 et 12 heures, respectivement.

**Populations particulières et états pathologiques****Pédiatrie:**

On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 18 ans (voir la rubrique **Mises en garde et Précautions - Populations particulières, Pédiatrie**).

**Gériatrie:**

L'exposition générale à la mésalamine a presque doublé chez des sujets âgés (>65 ans) par comparaison avec des sujets plus jeunes (18-35 ans) après l'administration d'une dose unique de 4,8g de MEZAVANT (voir la rubrique **Mode d'action et Pharmacologie clinique – Pharmacocinétique, Absorption**), et était en corrélation inverse avec la fonction rénale, telle qu'évaluée d'après la clairance estimée de la créatinine. La portée éventuelle de cette observation sur la sûreté d'emploi de MEZAVANT chez des patients âgés devra être prise en compte dans la pratique clinique (voir la rubrique **Mises en garde et Précautions - Populations particulières, Gériatrie**).

**Sexe:**

Aucune tendance persistante n'a été observée relativement à l'influence du sexe lors des essais cliniques.

**Race:**

On ne dispose d'aucune donnée quant à l'incidence de la race sur la pharmacocinétique de MEZAVANT.

**Insuffisance hépatique:**

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique relative aux patients atteints d'insuffisance hépatique (voir les rubriques **Mises en garde et Précautions - Hépatique/biliaire/pancréatique, Effets indésirables**).

**Insuffisance rénale:**

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique relative aux patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir les rubriques **Mises en garde et Précautions - Rénal et Effets indésirables**).

**Polymorphisme génétique :** La mésalamine est principalement métabolisée par la NAT-1. Bien que cette enzyme soit soumise à un polymorphisme génétique, on a démontré que les génotypes de la NAT-1 ne permettent pas de prédire l'efficacité ni la toxicité de la mésalamine.

**ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 25°C); écarts permis jusqu'à 30°C.

**FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

MEZAVANT se présente en comprimés pelliculés de forme ellipsoïdale, de couleur rouge-brun, renfermant 1,2g de mésalamine et portant l'inscription « S476 » gravée sur une face.

Le comprimé MEZAVANT à libération retardée et prolongée renferme un noyau d'acide 5-aminosalicylique (5-AAS, mésalamine) dosé à 1200 mg présenté dans un système multi-matrice (technologie MMX). Le comprimé est enrobé d'un film gastrorésistant constitué de copolymères associant de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle (1:1) et de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle (1:2), conçu pour retarder la libération initiale de mésalamine jusqu'à ce que le pH atteigne à peu près 7 ou plus, normalement dans l'iléum terminal. Une libération constante et soutenue a été observée à un pH allant de 6,8 à 7,2. La technologie MMX fait appel à une matrice d'excipients lipophiles et hydrophiles qui, avec le film gastrorésistant, facilitent la libération retardée et prolongée de concentrations efficaces de mésalamine dans tout le côlon, tout en limitant l'absorption générale.

Les comprimés MEZAVANT renferment également les ingrédients non médicinaux suivants: cire de carnauba, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1), copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2), polyéthylène glycol (macrogol) 6000, oxyde de fer rouge (E172), silice (colloïdale hydratée), carboxyméthylcellulose sodique, glycolate d'amidon sodique (de type A), acide stéarique, talc, dioxyde de titane (E171) et citrate de triéthyle.

Les comprimés MEZAVANT ne contiennent pas de gluten, de lactose ni de phtalates.

MEZAVANT est offert en flacons opaques de polyéthylène haute densité (HDPE), munis de bouchons protège-enfants, contenant 60 et 120 comprimés.

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

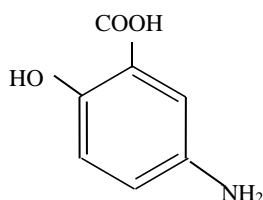
#### Substance pharmaceutique

Nom propre: mésalamine

Nom chimique: acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire:  $C_7H_7NO_3$  153,14

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

La mésalamine se présente sous forme de poudre ou de cristaux de couleur blanchâtre à rose/gris/brun pâle. Son point de décomposition se situe à 280°C, et elle est très légèrement soluble dans l'eau.

Le pH de la suspension aqueuse à 2,5% est de 3,5 à 4,5.

Valeur pKa: 5,8

### ESSAIS CLINIQUES

#### Colite ulcéreuse évolutive, d'intensité légère ou modérée:

Deux essais contrôlés de conception semblable ont été menés à double insu, avec répartition aléatoire et groupe placebo, chez des patients adultes atteints de colite ulcéreuse évolutive, d'intensité légère ou modérée. L'essai SPD476-301 visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de MEZAVANT administré à raison de 2,4g/jour (1,2g, 2 fois par jour) et de 4,8g/jour (1 fois par jour) comparativement à un placebo chez 280 patients. L'essai SPD476-302 visait quant à lui à évaluer l'innocuité et l'efficacité de MEZAVANT administré à raison de 2,4g/jour et de 4,8g/jour (1 fois par jour dans les 2 cas) comparativement à un placebo chez 341 patients. Un médicament à base de mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH, administré à raison de 2,4g/jour (2 comprimés de 400mg, 3 fois par jour), a été utilisé comme produit de référence. Cet essai n'était toutefois pas conçu pour établir la non-infériorité de MEZAVANT par rapport à un autre médicament contenant de la mésalamine à libération

retardée et à dissolution en fonction du pH.

### Maintien de la rémission:

Un essai multicentrique de non-infériorité, à double insu, avec répartition aléatoire, double placebo, traitement de référence et groupes parallèles (SPD476-304) a été mené dans le but de déterminer combien de patients présentaient toujours une rémission endoscopique (maintien de la guérison de la muqueuse intestinale) après 6 mois de traitement à l'étude. Les sujets ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit MEZAVANT à raison de 2,4g/jour administrés 1 fois par jour soit de la mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH, administrée à raison de 1,6g/jour sous forme de 2 comprimés à 400mg, 2 fois par jour.

### Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

<b>Tableau 5      Résumé des données démographiques initiales relatives aux patients atteints de colite ulcéreuse</b>					
<b>N° de l'essai</b>	<b>Méthodologie de l'essai</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée du traitement</b>	<b>Sujets d'étude (n = nombre)</b>	<b>Âge moyen (écart)</b>	<b>Sexe</b>
SPD476-301	Essai contrôlé à double insu, avec répartition aléatoire et groupe placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de MEZAVANT chez des patients atteints de colite ulcéreuse évolutive, d'intensité légère ou modérée	2,4g/jour, à raison de 1,2g, 2 f.p.j., et 4,8g/jour, 1 f.p.j.  Voie orale  8 semaines	262 <sup>a</sup>	41,5  (18-76)	H=51,5%  F=48,5%

<b>Tableau 5      Résumé des données démographiques initiales relatives aux patients atteints de colite ulcéreuse</b>					
SPD476-302	Essai contrôlé à double insu, avec répartition aléatoire et groupe placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de MEZAVANT chez des patients atteints de colite ulcéreuse évolutive, d'intensité légère ou modérée. Cet essai comportait l'emploi d'une préparation à base de mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH comme produit de référence interne.	2,4g/jour et 4,8g/jour, 1 f.p.j.  2,4g/jour de mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH, à raison de 2 comprimés de 400mg, 3 f.p.j.	341 <sup>a</sup>	43,2 (18-78)	H=47,5% F=52,5%
SPD476-304	Essai de non-infériorité, à double insu, avec répartition aléatoire, double placebo, traitement de référence et groupes parallèles mené auprès de patients atteints de colite ulcéreuse d'intensité légère ou modérée afin d'évaluer combien de patients présentaient toujours une rémission endoscopique après 6 mois de traitement à l'étude	2,4g/jour, 1 fois par jour  Mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH, administrée à raison de 1,6g/jour en 2 prises de 0,8g par jour	679 <sup>b</sup>	45,4 (18-85)	H=50,8% F=49,2%

f.p.j.=fois par jour

<sup>a</sup> Selon la population en intention de traiter

<sup>b</sup> Selon la population traitée en fonction du protocole

## Résultats d'étude

### **Induction d'une rémission, y compris la rémission clinique et la guérison de la muqueuse intestinale**

Dans les essais SPD476-301 et SPD476-302, le paramètre d'efficacité principal était le pourcentage de patients en rémission, un paramètre combiné indiquant une rémission clinique et la guérison de la muqueuse intestinale, après 8 semaines de traitement, chez les patients ayant reçu MEZAVANT par rapport aux témoins placebo. La rémission se définissait par l'obtention d'un score  $\leq 1$  de l'indice d'activité de la maladie (UC-DAI). Un patient était considéré en rémission lorsqu'il ne présentait plus de sang dans ses selles et que celles-ci étaient de fréquence normale. Il pouvait en outre afficher un score de 1 (maladie légère) selon l'évaluation globale réalisée par le médecin ou une amélioration de l'apparence de la muqueuse se traduisant par un score sigmoïdoscopique maximal de 1 (érythème léger, diminution de la vascularité, granularité minimale), tant et aussi longtemps qu'il avait obtenu une baisse d'au moins 1 point du score sigmoïdoscopique depuis le début de l'essai. Le système d'évaluation utilisé lors de la sigmoïdoscopie a été modifié de façon à le rendre plus rigoureux que le système UC-DAI standardisé, qui accorde un score sigmoïdoscopique de 1 aux patients qui présentent une légère friabilité. Les résultats relatifs au paramètre principal de rémission observés au cours de l'essai SPD476-301 figurent dans le [Tableau 6](#). Ces données font état de la supériorité de MEZAVANT administré à raison de 2,4g/jour (1,2g, 2 fois par jour) et de 4,8g/jour (1 fois par jour) par rapport au placebo. Le [Tableau 6](#) présente également les données issues de l'essai SPD476-302, lesquelles témoignent aussi de la plus grande efficacité de MEZAVANT, administré à raison de 2,4g/jour et de 4,8g/jour (1 fois par jour dans les 2 cas) comparativement au placebo.



**Tableau 6** Résumé des résultats relatifs au paramètre d'efficacité principal observés lors des essais SPD476-301 et SPD476-302 menés chez des patients atteints de colite ulcéreuse évolutive, d'intensité légère ou modérée – Population en intention de traiter

	SPD476-301			SPD476-302			
	Placebo n=85	MEZAVANT 2,4g/jour, 2 f.p.j. n=88	MEZAVANT 4,8g/jour, 1 f.p.j. n=89	Placebo n=86	MEZAVANT 2,4g/jour, 1 f.p.j. n=84	MEZAVANT 4,8g/jour, 1 f.p.j. n=85	Mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH <sup>a</sup> 2,4g/jour (0,8g, 3 f.p.j.) n=86
N <sup>bre</sup> de patients en rémission*							
n (%)	11 (12,9)	30 (34,1)	26 (29,2)	19 (22,1)	34 (40,5)	35 (41,2)	28 (32,6)
Médicament actif vs placebo <sup>‡</sup>							
Risque relatif approché		3,48	2,78		2,40	2,47	1,70
IC		1,44 – 8,41	1,27 – 6,06		1,23 – 4,69	1,15 – 5,30	0,86 – 3,36
Valeur de <i>p</i> <sup>†</sup>		0,001	0,009		0,010	0,007	0,124

<sup>a</sup> Une préparation à base de mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH a été utilisée comme produit de référence. Cet essai n'était toutefois pas conçu pour établir la non-infériorité de MEZAVANT par rapport à un autre médicament renfermant de la mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH.

\* La rémission se définissait par l'obtention d'un score  $\leq 1$  de l'indice d'activité de la maladie (UC-DAI). Un patient était considéré en rémission lorsqu'il ne présentait plus de sang dans ses selles et que celles-ci étaient de fréquence normale. Il pouvait en outre afficher un score de 1 (maladie légère) selon l'évaluation globale réalisée par le médecin ou une amélioration de l'apparence de la muqueuse se traduisant par un score sigmoïdoscopique maximal de 1 (érythème léger, diminution de la vascularité, granularité minimale), tant et aussi longtemps qu'il avait obtenu une baisse d'au moins 1 point du score sigmoïdoscopique depuis le début de l'essai. Le système d'évaluation utilisé lors de la sigmoïdoscopie a été modifié de façon à le rendre plus rigoureux que le système UC-DAI standardisé, qui accorde un score sigmoïdoscopique de 1 aux patients qui présentent une légère friabilité.

<sup>‡</sup> Valeurs établies selon le test du chi carré

<sup>†</sup> Le taux d'erreur (faux positifs) a été contrôlé par la méthode de Bonferroni-Holm. La comparaison des traitements selon la valeur de *p* la moins élevée a été réalisée avec un seuil de signification de 0,025. En présence d'un résultat significatif, une comparaison selon la valeur de *p* la plus élevée a été réalisée avec un seuil de signification de 0,05. Les pourcentages des intervalles de confiance (IC) présentés dans ce tableau correspondent au seuil de signification utilisé, soit 97,5% et 95%.

Les études réalisées n'étaient pas dotées de la puissance nécessaire pour comparer les différents schémas posologiques de MEZAVANT. On n'a d'ailleurs observé aucune différence statistiquement significative quant aux taux de rémission obtenus entre les schémas comportant l'administration de 2,4g du médicament, 2 fois par jour, et de 4,8g, 1 fois par jour, ou entre les schémas comportant l'administration de 2,4g et de 4,8g du médicament, tous 2 à raison de 1 fois par jour. Les résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires, dont l'amélioration de l'état clinique et la variation du score UC-DAI et de ses composants (y compris l'évaluation de l'échec thérapeutique, la rémission clinique et l'issue de la sigmoïdoscopie), ont permis de corroborer les observations principales en faveur du médicament en affichant une signification statistique par rapport au placebo (voir les [Tableau 7](#) et [Tableau 8](#)). Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre les groupes qui recevaient MEZAVANT à raison de 2,4g/jour et de 4,8g/jour au chapitre de l'amélioration de l'état clinique, de l'obtention d'une rémission clinique et de l'amélioration du score sigmoïdoscopique; on a toutefois pu observer une tendance confirmant l'efficacité accrue du schéma de 4,8g/jour comparativement au schéma de 2,4g/jour, après 8 semaines de traitement, en ce qui concerne l'issue de la sigmoïdoscopie (l'un des 4 composants du score UC-DAI) et l'amélioration de l'état clinique (définie par une baisse d'au moins 3 points du score UC-DAI).

<b>Tableau 7 Essai SPD476-301: Résultats relatifs aux paramètres d'efficacité secondaires (% de patients)</b>			
<b>Paramètre d'efficacité secondaire</b>	<b>MEZAVANT 2,4g/jour (1,2g, 2 f.p.j.) n=88</b>	<b>MEZAVANT 4,8g/jour (1 f.p.j.) n=89</b>	<b>Placebo n=85</b>
<b>Amélioration de l'état clinique<sup>a</sup></b> <i>(baisse d'au moins 3 points du score UC-DAI par rapport au début de l'essai)</i>	55,7% <sup>***</sup>	59,6% <sup>***</sup>	25,9%
<b>Échec thérapeutique<sup>a</sup></b> <i>(stabilité ou aggravation de la maladie, ou scores UC-DAI manquants)</i>	28,4% <sup>***</sup>	24,7% <sup>***</sup>	54,1%
<b>Rémission clinique<sup>a</sup></b> <i>(scores de 0 quant à la fréquence des selles et aux saignements rectaux)</i>	37,5% <sup>**</sup>	32,6% <sup>*</sup>	18,8%
<b>Amélioration du score sigmoïdoscopique<sup>a</sup></b>	64,8% <sup>**</sup>	71,9% <sup>***</sup>	36,5%
<b>Variation du score UC-DAI par rapport au début de l'essai</b> <i>(selon la méthode des moindres carrés)</i>	-2,71 <sup>***</sup>	-3,46 <sup>***</sup>	-0,79

<sup>a</sup> Les données en pourcentage représentent la proportion de patients évalués.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (chaque schéma vs placebo)

Amélioration de l'état clinique, échec thérapeutique et rémission clinique: valeur de  $p$  établie selon le test du chi carré.

Amélioration du score sigmoïdoscopique: valeur de  $p$  établie selon le test du chi carré de Mantel-Haenszel, avec hypothèse alternative d'une association linéaire.

Variation du score UC-DAI par rapport au début de l'essai: analyse de covariance, la variation par rapport au début de l'essai constituant la variable réponse et le score UC-DAI initial, le groupe de traitement et les données combinées de l'établissement constituant les variables explicatives.

<b>Tableau 8 Essai SPD476-302: Résultats relatifs aux paramètres d'efficacité secondaires (% de patients)</b>				
<b>Paramètre d'efficacité secondaire</b>	<b>MEZAVANT 2,4g/jour (1 f.p.j.) n=84</b>	<b>MEZAVANT 4,8g/jour (1 f.p.j.) n=85</b>	<b>Mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH<sup>a</sup> 2,4g/jour (0,8g, 3 f.p.j.) n=86</b>	<b>Placebo  n=86</b>
<b>Amélioration de l'état clinique<sup>b</sup></b> <i>(baisse d'au moins 3 points du score UC-DAI par rapport au début de l'essai)</i>	60,7% **	64,7% ***	55,8% *	39,5%
<b>Échec thérapeutique<sup>b</sup></b> <i>(stabilité ou aggravation de la maladie, ou scores UC-DAI manquants)</i>	21,4% ***	20,0% ***	27,9% **	47,7%
<b>Rémission clinique<sup>b</sup></b> <i>(scores de 0 quant à la fréquence des selles et aux saignements rectaux)</i>	41,7% **	41,2% **	33,7% n.s.	22,1%
<b>Amélioration du score sigmoïdoscopique<sup>b</sup></b>	70,2% ***	76,5% ***	60,5% *	41,9%
<b>Variation du score UC-DAI par rapport au début de l'essai</b> <i>(selon la méthode des moindres carrés)</i>	-3,34 **	-3,58 **	-3,11 *	-1,94

<sup>a</sup> Une préparation à base de mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH a été utilisée comme produit de référence. Cet essai n'était toutefois pas conçu pour établir la non-infériorité de MEZAVANT par rapport à un autre médicament renfermant de la mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH.

<sup>b</sup> Les données en pourcentage représentent la proportion de patients évalués.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (chaque schéma vs placebo); n.s. (non significatif):  $p > 0,05$  (vs placebo)

Amélioration de l'état clinique, échec thérapeutique et rémission clinique: valeur de  $p$  établie selon le test du chi carré.

Amélioration du score sigmoïdoscopique: valeur de  $p$  établie selon le test du chi carré de Mantel-Haenszel, avec hypothèse alternative d'une association linéaire.

Variation du score UC-DAI par rapport au début de l'essai: analyse de covariance, la variation par rapport au début de l'essai constituant la variable réponse et le score UC-DAI initial, le groupe de traitement et les données combinées de l'établissement constituant les variables explicatives.

### **Maintien de la rémission, y compris la rémission clinique et la guérison de la muqueuse intestinale**

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité de l'essai SPD476-304 était la proportion de sujets présentant une rémission endoscopique au 6<sup>e</sup> mois calculée dans la population traitée selon le protocole. La rémission endoscopique (guérison de la muqueuse intestinale) était définie comme l'obtention d'un score  $\leq 1$  au niveau de la composante endoscopique de l'indice UC-DAI modifié. MEZAVANT a satisfait au paramètre d'évaluation principal de la non-infériorité établi

à -10% quant à la proportion de sujets présentant une rémission endoscopique (maintien de la guérison de la muqueuse intestinale) après 6 mois de traitement, comparativement à la mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH.

<b>Tableau 9      Résumé des résultats relatifs au paramètre d'efficacité principal observés lors de l'essai SPD476-304 chez des patients atteints de colite ulcéreuse d'intensité légère ou modérée</b>		
<b>Analyse de la proportion de sujets présentant une rémission endoscopique après 6 mois (guérison de la muqueuse intestinale) (population traitée selon le protocole)</b>		
		<b>MEZAVANT à 2,4g/jour (1 fois par jour) n=343</b>
6 <sup>e</sup> mois	Sujets présentant une rémission endoscopique* (n, %)	287 (83,7)

\* La rémission endoscopique (guérison de la muqueuse intestinale) était définie comme l'obtention d'un score  $\leq 1$  au niveau de la composante endoscopique de l'indice UC-DAI modifié. Le système d'évaluation utilisé lors de la sigmoïdoscopie a été modifié de façon à le rendre plus rigoureux que le système UC-DAI standardisé, qui accorde un score sigmoïdoscopique de 1 aux patients qui présentent une légère friabilité.

La proportion de sujets qui ont présenté une rémission durant l'étude et qui étaient traités par MEZAVANT à 2,4g/jour, 1 fois par jour (83,7%), était comparable à celle des patients qui ont reçu le traitement de référence (mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH à 1,6g/jour [0,8g, 2 fois par jour]; 81,5%).

Les analyses des paramètres d'évaluation secondaires ont démontré que par rapport à la mésalamine à libération retardée et à dissolution en fonction du pH, MEZAVANT a permis à une proportion aussi élevée de patients d'obtenir: une rémission endoscopique (guérison de la muqueuse intestinale) accompagnée de symptômes légers ou sans symptôme, une rémission clinique, des scores relatifs à l'endoscopie comparables ou meilleurs, des scores à l'évaluation globale du médecin comparables ou meilleurs ainsi que des variations des scores UC-DAI modifiés comparables.

Une étude de prolongation des essais SPD476-301 et SPD476-302 menée en mode ouvert après répartition aléatoire visait à évaluer l'innocuité et la tolérabilité à long terme de MEZAVANT administré à raison de 2,4g/jour, 1 fois par jour et en 2 doses fractionnées (1,2g, 2 fois par jour) pour le maintien de la rémission de la colite ulcéreuse sur 12 mois. Cet essai, SPD476-303, comprenait une phase de prolongation de 8 semaines au cours de laquelle MEZAVANT a été administré à raison de 4,8g/jour, 2 fois par jour, et une phase d'entretien de 12 mois durant laquelle 2,4g/jour de MEZAVANT a été administré 1 fois par jour ou à raison de 1,2g, 2 fois par jour. L'efficacité du traitement était un paramètre d'évaluation secondaire de cette étude.

Les résultats sur l'innocuité recueillis à 12 mois lors de l'essai SPD476-303 concordent avec ceux qui ont été rapportés dans les études précédentes. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient le temps écoulé avant une rechute pour la phase d'entretien et le pourcentage de sujets présentant une rémission à la fin de l'étude pour les phases de prolongation (8 semaines) et d'entretien.

Le temps écoulé avant la rechute était déterminé en fonction du moment où un sujet a abandonné la phase d'entretien en raison de la nécessité de recevoir un traitement de rechange contre la colite ulcéreuse, en raison de l'inefficacité du traitement actuel ou d'une rechute. La proportion de sujets appartenant à la population évaluable sur le plan de l'efficacité ayant abandonné la phase d'entretien pour cette raison était faible. Le temps écoulé avant la rechute était comparable entre les 2 groupes de traitement pendant toute la phase d'entretien. Après 12 mois (360 jours), la proportion de patients qui n'avait pas présenté de rechute s'établissait à environ 88% dans le groupe MEZAVANT à 2,4g/jour, 1 fois par jour, et à 92% dans le groupe MEZAVANT à 1,2g, 2 fois par jour (total de 2,4g/jour).

La rémission était définie comme l'obtention d'un score UC-DAI modifié  $\leq 1$ , se traduisant par des scores de 0 quant aux saignements rectaux et à la fréquence des selles et une baisse d'au moins 1 point du score sigmoïdoscopique depuis le début de l'essai principal. Dans l'ensemble, 59,5% des sujets ont présenté une rémission à la fin de la phase de prolongation (2<sup>e</sup> mois). Au 12<sup>e</sup> mois de la phase d'entretien, 64,4% des sujets du groupe MEZAVANT à 2,4g/jour, 1 fois par jour, et 68,5% des sujets du groupe MEZAVANT à 1,2g, 2 fois par jour (2,4g/jour au total), ont satisfait aux critères rigoureux de la rémission. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement.

Une étude menée en mode ouvert (SPD476-404) a été réalisée pour évaluer les rechutes cliniques liées à l'observance du traitement par MEZAVANT à 2,4g/jour, 1 fois par jour, pour le maintien de la colite ulcéreuse en phase quiescente. Les sujets ont pris part à la phase d'entretien de 12 mois soit directement soit après avoir terminé la phase de prolongation de 8 semaines. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une rechute clinique au 6<sup>e</sup> mois de la phase d'entretien. On a noté que 76,5% des sujets pour qui on possédait suffisamment de données pour évaluer les rechutes cliniques au 6<sup>e</sup> mois n'ont pas présenté de rechute après 6 mois de traitement d'entretien par MEZAVANT.

Les résultats relatifs aux paramètres d'évaluation secondaires (rechute clinique à 12 mois, proportion de sujets présentant une colite ulcéreuse en phase quiescente, rémission endoscopique et temps écoulé avant la rechute clinique) ont permis de corroborer les résultats du paramètre primaire par rapport au maintien constant de l'état quiescent de la colite ulcéreuse au fil des 12 mois de traitement d'entretien par MEZAVANT. Un autre objectif de l'étude était d'évaluer la qualité de vie liée à la santé au début de la phase de prolongation, à la 8<sup>e</sup> semaine de la phase de prolongation/début de la phase d'entretien, à 6 mois et à 12 mois. Les sujets sous MEZAVANT durant la phase de prolongation et dont la colite ulcéreuse n'était pas quiescente ont montré une amélioration significative sur les plans clinique et statistique à presque tous les aspects de la qualité de vie liée à la santé ayant été évalués au moyen de 3 questionnaires (le Medical Outcomes Study 12 Item Short Form Health Survey, le Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire et la version 2.0 du Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem), particulièrement aux volets sur la capacité physique, la qualité de vie liée à la santé (p. ex., douleur, urgence, anxiété), la perte de productivité au travail ainsi que la perturbation des activités.

### Pharmacocinétique:

Lors d'une étude de pharmacocinétique à doses uniques et multiples réalisée en mode parallèle sur 2 périodes comportant l'administration unique de 2,4g ou de 4,8g de MEZAVANT à 56 volontaires en bonne santé (28 sujets dans chacun des groupes posologiques) au cours de repas standard, les concentrations plasmatiques de mésalamine ont atteint un seuil décelable 4 heures après l'administration d'une dose unique. Les concentrations maximales sont survenues dans les 8 heures suivant l'administration. De façon générale, l'équilibre plasmatique a été atteint dans les 2 jours suivant la prise du médicament. L'accumulation du médicament était de 1,7 à 2,4 fois et n'était pas liée à la dose. Ce degré d'accumulation n'était que légèrement plus marqué (entre 1,1 et 1,4 fois) que les valeurs prévisibles pour une dose unique. Aucune augmentation de l'exposition générale à l'état d'équilibre plus que proportionnelle à la dose n'a toutefois été mise en évidence. Les principaux paramètres pharmacocinétiques du 5-AAS sont présentés dans le [Tableau 10](#).

<b>Tableau 10 Principaux paramètres pharmacocinétiques du 5-AAS lors d'une étude comportant l'administration de doses uniques et multiples de 2,4g/jour et de 4,8g/jour de MEZAVANT</b>							
<b>Essai/Dose</b>	<b>Temps de réponse (t<sub>lag</sub>) (h) (moyenne ± É.-T.)</b>	<b>t<sub>max</sub> (h) (moyenne ± É.-T.)</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL) (moyenne ± É.-T.)</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub> (ng.h/mL) (moyenne ± É.-T.)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng.h/mL) (moyenne ± É.-T.)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h) (moyenne ± É.-T.)</b>	<b>Dose absorbée (%)</b>
Dose unique de 2,4g n=28	5,2 ± 3,9	13,2 ± 10,0	2932 ± 2957	18 573 ± 10 969 (t=jusqu'à 120h)	19 852 ± 11 740	7,41 ± 4,65	25,2 ± 10,4
Doses multiples de 2,4g/jour, 1 f.p.j. (données au 14 <sup>e</sup> jour) n=28	0,0 ± 0,0	9,07 ± 5,37	2918 ± 2164	22 319 ± 13 697 (t=24h)	s.o.	s.o.	22,4 ± 9,25
Dose unique de 4,8g n=28	4,9 ± 4,2	14,4 ± 9,68	4385 ± 3033	47 785 ± 22 421 (t=jusqu'à 120h)	48 141 ± 25 627	6,28 ± 5,31	27,0 ± 12,6
Doses multiples de 4,8g/jour, 1 f.p.j. (données au 14 <sup>e</sup> jour) n=28	0,21 ± 0,83	9,60 ± 3,78	5280 ± 3146	49 559 ± 23 780 (t=24h)	s.o.	s.o.	20,8 ± 11,6

s.o.: sans objet

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pour ce qui est du mode d'action précis de la mésalamine, on n'a pas clairement défini laquelle des nombreuses actions exercées par le composé est à l'origine de ses effets thérapeutiques sur la maladie inflammatoire de l'intestin. On a par exemple démontré que la mésalamine présentait des propriétés antioxydantes dans tout un éventail de systèmes d'essai in vitro. On sait également qu'elle stimule l'activité de la phospholipase D, ce qui contribuerait à inhiber la réaction pro-inflammatoire. En outre, la recherche a démontré que la mésalamine freinait la production des métabolites de l'acide arachidonique, en particulier la leucotriène B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), un important médiateur de l'inflammation dans les maladies inflammatoires chroniques.

La mésalamine a le potentiel d'inhiber l'activation du facteur nucléaire kappa B (NFκB) et, conséquemment, la production d'importantes cytokines pro-inflammatoires. On a récemment avancé l'hypothèse selon laquelle l'altération des récepteurs nucléaires PPAR-γ (forme γ des récepteurs activés de la prolifération des peroxisomes) pourrait être en cause dans la colite ulcéreuse. On a démontré l'efficacité des agonistes des récepteurs PPAR-γ dans le traitement de la colite ulcéreuse, et un nombre croissant de données probantes indiquent que les récepteurs PPAR-γ pourraient intervenir dans le mode d'action de la mésalamine. Il est toutefois fort possible que ce soit la combinaison de toutes ces actions qui contribue à l'efficacité globale de la mésalamine.

Les effets pharmacodynamiques de la mésalamine s'exercent localement au niveau de la muqueuse rectocolique, où s'effectue la libération du principe actif de MEZAVANT dans la lumière intestinale. Certaines données semblent indiquer qu'il existe une corrélation inverse entre, d'une part, la gravité de l'inflammation de la muqueuse colique chez les patients souffrant de colite ulcéreuse traités par la mésalamine et, d'autre part, la concentration de mésalamine dans la muqueuse. Toutefois, les concentrations plasmatiques représentatives de la mésalamine absorbée par voie systémique ne contribueraient pas de manière importante à l'efficacité du médicament.

Aucune étude n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion de la mésalamine suivant l'administration de MEZAVANT. La documentation scientifique rapporte cependant l'existence de nombreuses études non cliniques au cours desquelles on a évalué la biotransformation et la pharmacocinétique du médicament, de même que d'études cliniques ayant porté sur les propriétés pharmacocinétiques de diverses préparations renfermant de la mésalamine.

## **TOXICOLOGIE**

### **Carcinogénèse/mutagenèse et altération de la fertilité:**

Lors d'une étude de 104 semaines sur le pouvoir carcinogène de la mésalamine, l'ajout de doses pouvant atteindre 2500mg/kg/jour à la nourriture de souris CD-1 ne s'est pas révélé tumorigène. Cette dose représente 2,2 fois la dose quotidienne maximale de MEZAVANT recommandée chez l'humain (en fonction de la comparaison de la surface corporelle). Au cours d'une autre étude de 104 semaines pendant laquelle des rats Wistar ont reçu des doses allant jusqu'à 800mg/kg/jour de mésalamine, le médicament n'a pas non plus favorisé la formation de tumeurs chez les animaux. La dose administrée représente 1,4 fois la dose quotidienne maximale de MEZAVANT recommandée chez l'humain (en fonction de la comparaison de la surface corporelle).

Aucun pouvoir mutagène de la mésalamine n'a été mis au jour dans le cadre du test d'Ames in vitro et du test in vivo du micronoyau de souris.

On n'a relevé aucun effet néfaste sur la fertilité des rats mâles et femelles ni sur la capacité générale de reproduction des animaux après l'administration par voie orale de doses de mésalamine allant jusqu'à 296mg/kg/jour.

### **Grossesse – Effets tératogènes:**

Des études de reproduction menées chez le rat à des doses pouvant atteindre 480mg/kg/jour n'ont fait état d'aucun effet tératogène ou d'autres effets nocifs attribuables à la mésalamine sur les fœtus. Il faut cependant tenir compte du fait que les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'être humain.



## RÉFÉRENCES

1. Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, Caprilli R. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47(3):410-4.
2. Hussain FN, Ajjan RA, Riley SA. Dose loading with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(4):323-30.
3. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet*. 1977;2(8044):892-5.
4. Tornhamre S, Edenius C, Smedegard G, Sjöquist B, Lindgren JA. Effects of sulfasalazine and a sulphasalazine analogue on the formation of lipooxygenase and cyclooxygenase products. *Eur J Pharmacol*. 1989;169(2-3):225-34.
5. Fretland DJ, Djuric SW, Gaginella TS. Eicosanoids and inflammatory bowel disease: regulation and prospects for therapy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1990;41(4):215-33.
6. Lim WC, Hanauer SB. Controversies with aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4(3):104-17.
7. Bondesen S, Hegnhøj J, Larsen F, Hansen SH, Hansen CP, Rasmussen SN. Pharmacokinetics of 5-aminosalicylic acid in man following administration of intravenous bolus and per os slow-release formulation. *Dig Dis Sci*. 1991;36(12):1735-40.
8. Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, Lee MG, Richens A, Richards D. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987;28(2):196-200.
9. Zhou SY, Fleisher D, Pao LH, Li C, Winward B, Zimmermann EM. Intestinal metabolism and transport of 5-aminosalicylate. *Drug Metab Dispos*. 1999;27(4):479-85.
10. De Vos M. Clinical pharmacokinetics of slow release mesalazine. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(2):85-97. Review.
11. Brogden RN, Sorkin EM. Mesalazine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in chronic inflammatory bowel disease. *Drugs*. 1989;38(4):500-23. Review.
12. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, Joseph R. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):1-8.
13. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, Joseph R. Randomized trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57(7):893-902.
14. Bouhanick B, Fauvel J, Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine. *JAMA*. 2010;304(17):1898-1901.
15. 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(11):961-5.
16. Walsh N. Sulfasalazine induced falsely positive urinary catecholamines. *Rheumatology News*. 2006;5[8]:11.

### PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 **MEZAVANT®\***

#### Comprimés de mésalamine à libération retardée et prolongée

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 MEZAVANT et 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 MEZAVANT. 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 MEZAVANT renferment de la mésalamine, un anti-inflammatoire destiné au traitement d'une poussée de colite ulcéreuse ou qui peut contribuer au maintien de la rémission (guérison de la muqueuse intestinale) chez les patients atteints de colite ulcéreuse. La colite ulcéreuse est une maladie du gros intestin (côlon) et du rectum, caractérisée par la rougeur et l'enflure (inflammation) de la muqueuse intestinale, causant des selles fréquentes et sanguinolentes (contenant du sang) et des crampes d'estomac.

##### Les effets de ce médicament:

On croit que MEZAVANT permet de bloquer la formation et l'activité de certaines substances (la cyclo-oxygénase et les prostaglandines, parmi d'autres) responsables de l'inflammation. Les comprimés MEZAVANT font appel à une technologie appelée MMX<sup>®\*\*</sup>, conçue pour retarder la libération de concentrations efficaces de médicament durant une période prolongée tout le long du côlon et du rectum, afin de traiter l'inflammation et de réduire les symptômes tels que la présence de sang dans les selles et la diarrhée.

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

- Si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition ou dans celle de son contenant (voir la section *Les ingrédients non médicinaux importants* ci-dessous);
- si vous êtes allergique à une classe de médicaments appelés *salicylate* [notamment l'acide acétylsalicylique (c.-à-d. l'Aspirin<sup>®†</sup>);
- si vous souffrez d'un grave trouble du foie;
- si vous souffrez d'un grave trouble des reins.

##### L'ingrédient médicinal:

La mésalamine

##### Les ingrédients non médicinaux:

Cire de carnauba, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1), copolymère

d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2), oxyde de fer rouge (E172), polyéthylène glycol (macrogol) 6000, silice (colloïdale hydratée), carboxyméthylcellulose sodique, glycolate d'amidon sodique (de type A), acide stéarique, talc, dioxyde de titane (E171) et citrate de triéthyle.

Les comprimés MEZAVANT ne contiennent pas de gluten, de lactose ni de phtalates.

##### La présentation:

Les comprimés MEZAVANT à libération retardée et prolongée, dosés à 1,2g, sont rouge-brun, de forme ovale, enrobés d'une pellicule et portent la marque « S476 » d'un côté.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MEZAVANT si:

- vous présentez un rétrécissement ou un blocage du tube digestif supérieur (p. ex., sténose du pylore);
- vous souffrez d'un trouble des reins ou du foie;
- vous avez une maladie chronique des poumons comme l'asthme;
- vous avez un ulcère digestif (peptique) ou gastroduodéal;
- vous avez une obstruction des voies urinaires;
- vous avez déjà souffert d'une inflammation du cœur (pouvant être causée par une infection);
- vous faites de l'eczéma (éruptions de peau sèche s'accompagnant de démangeaisons). Votre peau pourrait être plus sensible au soleil lorsque vous prenez MEZAVANT;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être. Étant donné que la mésalamine traverse la barrière placentaire, il faut user de prudence quand MEZAVANT est pris pendant la grossesse. Des cas de travail prématuré, des anomalies congénitales et d'autres manifestations indésirables (comme des troubles rénaux ou cardiaques) ont été signalés chez des bébés nés de mères qui avaient pris MEZAVANT durant la grossesse;
- vous allaitez ou vous prévoyez le faire. Étant donné que la mésalamine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités, il faut user de prudence si vous prenez MEZAVANT. Avisez votre médecin sans tarder si votre bébé allaité présente une diarrhée sévère;
- vous avez déjà eu une allergie (réaction d'hypersensibilité) à la sulfasalazine (un ingrédient présent dans d'autres médicaments utilisés pour traiter la colite ulcéreuse);
- vous avez déjà eu une allergie à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition ou dans celle de son contenant.

Des calculs rénaux peuvent se former pendant le traitement par la mésalamine. Les symptômes peuvent comprendre la présence de sang dans les urines, un besoin plus fréquent

<sup>†</sup> Aspirin est une marque de commerce déposée de Bayer Aktiengesellschaft.

d'uriner, et une douleur au dos, sur le côté, au ventre ou à l'aîne. Assurez-vous de boire suffisamment pendant le traitement par MEZAVANT. Consultez votre médecin pour savoir quelle quantité d'eau ou d'autres liquides vous devriez consommer.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'emploi simultané de la mésalamine et de médicaments reconnus pour avoir un effet sur les reins, y compris certains anti-inflammatoires (AINS) et l'azathioprine, peut accroître le risque de réactions touchant les reins.

Chez les patients qui prennent de l'azathioprine, de la 6-mercaptopurine ou d'autres médicaments qui nuisent à la fonction de la moelle osseuse, l'emploi simultané de mésalamine peut accroître le risque d'anomalies du sang, d'insuffisance de la moelle osseuse ou d'autres complications. La moelle osseuse est une substance contenue dans les os qui produit les cellules sanguines.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle chez l'adulte:

Vous devez toujours prendre MEZAVANT tel que votre médecin vous l'a prescrit. Ce faisant, vous pourrez contribuer à soulager vos symptômes de colite ulcéreuse et à réduire le risque que les symptômes réapparaissent. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose quotidienne usuelle pour adultes est de 2,4 à 4,8g (de 2 à 4 comprimés) pris une fois par jour en présence d'une poussée de colite ulcéreuse.

La dose quotidienne usuelle pour adultes pouvant contribuer au maintien de la rémission (guérison de la muqueuse) est de 2,4g (2 comprimés) pris une fois par jour.

MEZAVANT doit être pris avec des aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers, avec du liquide. Vous ne devez pas croquer ni écraser les comprimés.

#### Surdose:

En cas 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 une dose du médicament, continuez simplement de prendre vos comprimés comme d'habitude, le jour suivant. Ne compensez pas la dose oubliée en doublant la dose du lendemain.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, MEZAVANT peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Les effets secondaires le plus fréquemment signalés durant les études cliniques étaient l'inflammation du côlon, les maux de tête, la douleur abdominale

(maux d'estomac), les résultats anormaux aux examens de la fonction du foie, les selles liquides/fréquentes (diarrhée) et le mal de cœur (nausées).

D'autres réactions indésirables ou effets secondaires ont également été fréquemment signalés ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ ): maux d'estomac ou ballonnements, indigestion, gaz, vomissements, faiblesse, fièvre, douleurs aux articulations, douleurs au dos, réactions allergiques (incluant l'urticaire, les éruptions cutanées et l'enflure du visage), haute pression, somnolence ou fatigue.

Les effets secondaires suivants ont été signalés peu fréquemment (chez moins de 1 patient sur 100): baisse du nombre de plaquettes (cellules participant à la coagulation du sang), exacerbation de la colite ulcéreuse, étourdissements, polypes rectaux (masses non cancéreuses dans le rectum causant des symptômes tels que la constipation et des saignements), tremblements, douleurs aux oreilles ou à la gorge, battements cardiaques rapides, acné, fatigue (sentir une fatigue extrême), inflammation du pancréas (associée à des douleurs dans le haut de l'abdomen et du dos, accompagnées de nausées), perte de cheveux, basse pression.

Les effets secondaires suivants ont été observés lors de l'utilisation de MEZAVANT après sa mise en marché: diminution du nombre de globules blancs, inflammation du cœur et de son enveloppe, inflammation du foie, troubles rénaux (p. ex., une inflammation et une lésion des reins), diabète insipide néphrogénique (dont les symptômes comprennent le besoin d'uriner plus souvent que la fréquence normale et possiblement durant la nuit [incontinence nocturne des urines], l'augmentation de la soif, la fatigue, la perte d'appétit et la perte de poids), inflammation des poumons causée par une réaction allergique, douleur aux muscles, douleur thoracique, réactions allergiques caractérisées par l'enflure de la peau ou de parties du corps, augmentation de la pression dans le cerveau, syndrome apparenté au lupus (qui peut comprendre une éruption cutanée en forme de papillon caractéristique sur le visage, ainsi qu'une sensibilité de la peau au soleil, accompagnée de douleurs articulaires et/ou d'arthrite), sensibilité accrue au soleil, et baisse réversible de la production de spermatozoïdes.

Les effets secondaires additionnels suivants ont été liés à l'emploi d'autres médicaments renfermant de la mésalamine: diminution du nombre de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs ou plaquettes), neuropathie (anomalie ou altération des nerfs caractérisée par un engourdissement et des picotements), difficultés respiratoires, calculs biliaires (« pierres » dans la vésicule biliaire).

N'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre pharmacien si n'importe lequel de ces effets secondaires s'aggrave ou persiste, ou si vous avez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans le présent feuillet.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<b>Réaction allergique</b> – symptômes tels qu’urticaire, éruption cutanée, enflure du visage			√
Fréquence inconnue	<b>Autre réaction allergique</b> – symptômes tels qu’une enflure de la bouche ou de la gorge, des difficultés respiratoires, et une aggravation de l’asthme			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<b>Syndrome d’intolérance aiguë</b> – symptômes tels que des crampes, des douleurs aiguës à l’estomac, des selles sanguinolentes et excessives (diarrhée), de la fièvre, des maux de tête et une éruption cutanée. Ces symptômes peuvent indiquer une complication rare, mais grave, qui nécessite l’arrêt immédiat du traitement.			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b>	<b>Troubles sanguins</b> et symptômes tels que des ecchymoses (« bleus ») de cause inexplicquée, des saignements inhabituels (p. ex., saignements de nez), de la fièvre, un mal de gorge		√	
<b>Peu fréquent</b>	<b>Pancréatite</b> (inflammation et enflure du pancréas) et symptômes tels que des douleurs abdominales et des nausées		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Rare</b>	<b>Troubles rénaux</b> (p. ex., une inflammation et une lésion des reins, ou l'insuffisance rénale) – symptômes tels que du sang dans les urines, de la fièvre, une diminution ou une augmentation de la quantité d'urines évacuées, altérations de l'état mental (sommolence, confusion, coma), des nausées, des vomissements, une éruption cutanée, une enflure du corps et un gain de poids (en raison d'une rétention d'eau)		√	
<b>Rare</b>	<b>Calculs rénaux</b> (petites pierres dures qui se forment dans les reins) – symptômes tels que du sang dans les urines, un besoin plus fréquent d'uriner, et une douleur au dos, sur le côté, au ventre ou à l'aîne		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	<b>Hépatite</b> (inflammation du foie) – symptômes tels qu’une jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et des symptômes ressemblant à ceux de la grippe		√	
Fréquence inconnue	<b>Hépatotoxicité</b> (lésion au foie) – symptômes tels que des maux d’estomac, des nausées, des vomissements, une perte d’appétit, une jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), des urines foncées et des selles de couleur claire		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	<b>Myocardite/péricardite</b> (inflammation du muscle du cœur et de son enveloppe (péricarde) – symptômes tels que des battements de cœur anormaux, une douleur à la poitrine pouvant ressembler à une crise cardiaque, une fatigue, de la fièvre et d’autres signes d’infection, notamment des maux de tête, des douleurs aux muscles, un mal de gorge, une diarrhée ou des éruptions cutanées, des douleurs aux articulations ou une enflure, une enflure des jambes et un essoufflement		√	
Fréquence inconnue	<b>Pneumopathie d’hypersensibilité</b> (inflammation des poumons causée par une réaction allergique) – symptômes tels que de la fièvre, de la toux, des frissons et un essoufflement			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	Problèmes de peau graves (syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux [syndrome DRESS]): enflure de la peau ou éruption cutanée grave se manifestant par la formation de graves vésicules sur la peau et les muqueuses			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	<b>Augmentation de la pression dans le cerveau</b> causant des maux de tête provenant d'en arrière des yeux, qui s'aggravent avec le mouvement des yeux, s'accompagnent d'une vision brouillée, affaiblie ou double, d'éclairs lumineux, de difficulté à voir de côté et d'une perte de vision temporaire ou permanente. Ces manifestations peuvent être associées à des étourdissements, des nausées, des vomissements et des acouphènes (tintements d'oreilles)			√
Fréquence inconnue	<b>Diarrhée chez le nourrisson allaité</b>	√		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de MEZAVANT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (de 15 à 25°C).

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

\* MEZAVANT est une marque de commerce déposée employée sous licence de Nogra Pharma Limited.

\*\* MMX est une marque de commerce déposée employée sous licence de Cosmo Technologies, Ltd.

### SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

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 à [www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html)
- 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.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html).

REMARQUE: Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion 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

### Si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur MEZAVANT:

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Obtenez la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les Renseignements pour le consommateur en consultant le site Web de Santé Canada [www.canada.ca/fr/sante-canada.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada.html), le site Web du fabricant [www.shirecanada.com](http://www.shirecanada.com), ou en appelant au 1-800-268-2772.

Shire Pharma Canada ULC a rédigé ce dépliant.  
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800  
Toronto, Ontario M5H 4E3

Dernière révision : 20 août 2020